



INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Microalbuminuria y factores de riesgo cardiovascular asociados en pacientes con hipertensión arterial sistémica. Subanálisis del estudio I-Search

Catalina Lomelí,¹ Martín Rosas-Peralta,¹ Antonio Lorenzo,¹ Néstor Saucedo,² Grupo de investigadores participantes en México para el estudio I-Search.

¹ Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. México D.F. México.

² Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. México D.F. México.

Recibido el 24 de noviembre de 2008; aceptado el 29 de septiembre de 2011.

PALABRAS CLAVE

Microalbuminuria; Prevalencia; Cardiología; Hipertensión; Irbesartan; Factores de riesgo; México.

Resumen

Objetivo: Establecer la prevalencia de microalbuminuria en un grupo de pacientes con hipertensión arterial sistémica (HAS), para analizar la asociación entre este parámetro con factores de riesgo cardiovascular y el tratamiento para la HAS.

Método: Es un sub-análisis con 564 pacientes de México, extraído de un estudio internacional, observacional y transversal seguidos por médicos especialistas. Se incluyeron pacientes con HAS, sin otras causas de microalbuminuria.

Resultados: La microalbuminuria en estos pacientes tuvo una prevalencia de 63.8% (95% IC 58.4, 69.3) y correlaciona con una amplia variedad de factores de riesgo y enfermedades cardiovasculares concomitantes. La mayor parte de pacientes con microalbuminuria recibían ya tratamiento con antagonistas de los receptores de angiotensina II (50%), sin pretender establecer el impacto de los fármacos en los valores de microalbuminuria.

Conclusiones: La prevalencia de pacientes con HAS y elevado riesgo cardiovascular es alta. Debido a ello, se justifica un tratamiento multifactorial capaz no sólo de controlar la presión arterial sino también de modificar los demás factores de riesgo cardiovascular presentes.

Correspondencia: Dra. Catalina Lomelí. Juan Badiano No. 1. Colonia Sección XVI, Delegación Tlalpan. C.P. 14050. México D.F. México. Teléfono: 011 (52) 5573 2911. Correo electrónico: caty_lome@yahoo.com.mx

KEYWORDS

Microalbuminuria; Prevalence; Cardiology; Hypertension; irbesartan; Risk factors; México.

Microalbuminuria and associated cardiovascular risk factors in patients with arterial systemic hypertension. A subanalysis of the I-Search study

Abstract

Objectives: To establish the prevalence of microalbuminuria in a group of patients with systemic arterial hypertension (SAH) to analyze the association between this parameter and cardiovascular risk factors as well as with SAH treatment.

Methods: This is a sub-analysis of 564 patients of Mexico, extracted from an international, observational, and cross-sectional study followed by specialists. The study included patients with SAH without any other causes of microalbuminuria.

Results: Microalbuminuria in these patients had a prevalence of 63.8% (95% IC 58.4, 69.3) and correlated with a wide variety of risk factors and concomitant cardiovascular diseases. Most patients with microalbuminuria already received treatment with angiotensin II receptor antagonists (50%), without pretending to establish the impact of the drugs on the microalbuminuria values.

Conclusion: The prevalence of patients with SAH and high cardiovascular risk is high in this study and justifies their management and care with multifactorial strategies aimed to adequately control their blood pressure and to modify other current cardiovascular risk factors.

Introducción

La albúmina en orina traduce un trastorno de las células endoteliales glomerulares.^{1,2} La albuminuria es considerada patológica, una concentración entre 30 y 300 mg en 24 horas se denomina microalbuminuria, y tiene una estrecha relación con la elevación de niveles séricos de creatinina, la progresión hacia la falla renal terminal y el aumento considerable del riesgo cardiovascular.³ La albuminuria es una manifestación de daño renal, que se puede asociar con alteraciones en otros órganos, incluyendo miocardio y cerebro.^{4,5} También refleja un trastorno generalizado de la función endotelial, que aparece en una etapa precoz en el desarrollo de la enfermedad ateroesclerosa.⁶⁻⁸ El descenso de la albuminuria puede interpretarse como mejoría de la función endotelial, dando un mejor pronóstico en pacientes con enfermedad coronaria.⁹⁻¹³

Se ha demostrado que la probabilidad de evento cerebrovascular, infarto del miocardio y muerte cardiovascular es más elevada para pacientes con microalbuminuria, que en quienes tienen presión arterial diastólica elevada, diabetes mellitus o ser varón.¹⁴ En pacientes hipertensos, la microalbuminuria es un predictor importante e independiente de riesgo cardiovascular,¹⁵⁻¹⁹ mientras que la disminución en el índice de excreción urinaria de albúmina traduce reducción de eventos cardiovasculares de estos pacientes, particularmente cuando reciben inhibidores del sistema renina angiotensina (SRA). El estudio LIFE (*The Losartan Intervention for Endpoint Trial*) mostró que la reducción de microalbuminuria se asocia con disminución significativa del riesgo de infarto del miocardio no mortal, evento cerebrovascular y muerte cardiovascular.¹⁸

A pesar esta evidencia, no se conoce la prevalencia de este marcador ni su asociación con otros factores de riesgo o enfermedad cardiovascular en pacientes hipertensos. El *Estudio internacional para la evaluación rutinaria*

de microalbuminuria por cardiólogos en pacientes con hipertensión (I-Search, por sus siglas en inglés) se realizó para conocer la prevalencia de microalbuminuria y su importancia para las decisiones terapéuticas, además de establecer su relación con marcadores de riesgo cardiovascular y otras enfermedades asociadas. Se pudo establecer una relación de los datos de la muestra analizada en nuestro país dentro del contexto global, con el fin de comparar el riesgo cardiovascular y la calidad de la atención con los pacientes seleccionados en otros países. El presente manuscrito muestra los datos de la población incluida en México recogidos por un grupo de médicos especialistas, luego de que los datos globales fueron publicados recientemente.²⁰

Métodos

Diseño epidemiológico

Se trata de un estudio internacional, observacional y transversal en el que los pacientes participantes fueron evaluados durante una sola visita clínica, como se describe en una publicación previa.²⁰ En un primer paso, antes de la selección de pacientes, se definió la ubicación de los médicos participantes a través de un cuestionario aplicado a cada uno de ellos, para identificar el sitio de consulta y diferenciar una zona urbana de una suburbana, así como el tipo de población atendida (comunitaria u hospitalaria). También se conoció de cada uno de los médicos participantes la duración de su actividad profesional, el grado de conocimiento y experiencia en la detección e importancia clínica de la microalbuminuria. En un segundo paso, se incluyeron de forma consecutiva a los pacientes que satisfacían los criterios de selección en cada uno de los centros participantes del registro. Todos los centros participantes obtuvieron la aprobación del comité de

revisión ética e institucional, y todos los pacientes otorgaron por escrito su consentimiento informado para la participación en el estudio. El estudio fue realizado siguiendo los principios éticos de la Declaración de Helsinki vigente y de acuerdo con la Conferencia Internacional sobre la Armonización de la Buena Práctica Clínica (ICH GCP).

Tamaño de la muestra

Se estima que la prevalencia de microalbuminuria global es de aproximadamente 25%, en una población como la incluida en este estudio. Sin embargo, el rango de esta prevalencia es muy amplio, pudiendo variar entre 10% y 50%. Con el fin de evaluar la verdadera prevalencia de microalbuminuria en un 25%, con una precisión de +/- 4%, se calculó que eran necesarios un mínimo de 450 pacientes por cada país participante en el estudio global. En México se incluyeron 564 pacientes, de los cuales se desprende este sub-análisis.

Población del estudio

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: varones y mujeres de 18 ó más años de edad, seguidos de forma ambulatoria, con hipertensión arterial sistémica (HAS) ya bajo tratamiento o de reciente diagnóstico. La HAS se definió con valores de presión arterial sistólica (PAS) / presión arterial diastólica (PAD) medida en posición sedente y en reposo, $\geq 140/90$ mmHg el día de la consulta. En el estudio no podían participar pacientes con fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$), enfermedad renal (creatinina sérica >2.0 mg/L), infección concomitante de vías urinarias, en tratamiento con cimetidina o que hubieran realizado una actividad física extenuante en las 24 horas anteriores, además de mujeres embarazadas o durante el periodo menstrual, debido a la posible aparición de resultados falsos positivos.

Recolección de datos

Después de haber sido considerados para su inclusión en este registro, cada uno de los pacientes fue sometido a las siguientes mediciones: frecuencia cardíaca, concentración urinaria de albúmina y creatinina, y medición del índice cintura-cadera. Para garantizar la consistencia entre los diferentes lugares del estudio, todos los centros utilizaron tiras reactivas (Microalbustix®) para la determinación de microalbuminuria (estas tiras tienen una sensibilidad del 82.6%),²¹ y se siguió un sistema estandarizado para la recolección de muestras y análisis. Los niveles posibles fueron 10, 30, 80 o 150 mg/L. En la hoja de recolección de datos se registraron las características demográficas, antecedentes cardiovasculares, existencia de factores de riesgo cardiovascular, enfermedades asociadas, síntomas y signos de enfermedad cardiovascular y tratamientos crónicos llevados por cada paciente.

Objetivos del estudio

El objetivo primario de este estudio fue definir la prevalencia de microalbuminuria en un grupo de pacientes con HAS, seguidos de forma ambulatoria y atendidos por un médico especialista en cardiología o medicina interna. Los objetivos secundarios fueron establecer una correlación entre la prevalencia de microalbuminuria y los factores de riesgo cardiovascular conocidos en la población del estudio.

Análisis estadísticos

Las características de la población se resumieron en recuentos de datos completos, medias y desviaciones estándar junto con intervalos de confianza (IC) del 95% para las variables cuantitativas, y el recuento y porcentaje con IC del 95% de la población para las variables categóricas. Los resultados incluyeron la prevalencia de microalbuminuria con un 95% IC, teniendo en cuenta el efecto del diseño en racimo del estudio, mediante la herramienta SURVEYMEANS del programa SAS para variables cualitativas. Se estudió la asociación entre niveles altos de microalbuminuria y los factores de riesgo cardiovascular y se calcularon las *odds ratio*. Para los cálculos se empleó el programa SAS versión 8.2.

Resultados

Datos demográficos y antecedentes cardiovasculares de los pacientes

En la población incluida en México se realizó la prueba de detección precoz en 577 pacientes (22 282 en todo el mundo), de los cuales tres no firmaron el consentimiento informado y 10 no cumplían los criterios de inclusión y exclusión antes mencionados, o bien, no se documentó en ellos la existencia de enfermedad arterial coronaria, o los niveles de albúmina o creatinina, por lo que la población de análisis primario fue de 564 pacientes.

La edad de los pacientes fue de 61.8 ± 11.3 , de los que un 47.5% eran varones, presentaban antecedente de hipertensión arterial desde hacía 8.8 ± 8.1 años con valores medios de hipertensión arterial de $141.6 \pm 18.3 / 85.3 \pm 11.0$ mmHg en el momento de ser incluidos en el estudio. Algunas otras características sobre el perfil de riesgo cardiovascular se detallan en la Tabla 1.

El 20.39% de la población incluida tenía evidencia de enfermedad arterial coronaria, de ellos, un 52.6% tenía antecedente de haber sufrido ya un infarto del miocardio. A su vez, el 49.12% de ellos se había sometido ya a algún procedimiento de revascularización coronaria, en comparación con el 57.8% que ya tenían algún procedimiento de revascularización en el estudio global. A la mayoría de ellos se les había realizado una angioplastia coronaria transluminal percutánea (55.3%) y al 42.86% se les efectuó una cirugía de revascularización coronaria. Al resto se les habían practicado ambos procedimientos de revascularización. El 23.4% tuvo antecedente de angina de pecho.

En este registro, el 88.2% de las decisiones terapéuticas y el 100% de las decisiones relacionadas con el tratamiento de la presión arterial estuvieron influenciadas por la existencia de microalbuminuria. Además, la existencia de microalbuminuria fue determinante al momento de tomar la decisión de mejorar el control de la glucemia en un 100% de los médicos participantes, quienes en su totalidad consideraron que la microalbuminuria es un factor pronóstico para el paciente y que su detección tiene como papel fundamental optimizar el control de otros factores de riesgo cardiovascular existentes. Estos conceptos fueron en términos generales similares con los demás médicos en todo el mundo.

Tabla 1. Características generales de la población incluida en el estudio. Se detallan edad, género y sus características antropométricas.

	Media	61.8
	DE	11.3
	Mínima	27
	Media	63
	Máxima	96
	95% IC	60.8;62.7
Mujeres	n=	294
	%	52.5
	95% IC	48.4;56.6
Hombres	n=	266
	%	47.5
	95% IC	43.4;51.6
IMC	n=	558
	Media	29.4
	95% IC	29.0;29.9
Circunferencia abdominal (cm)	n=	555
	media	98.5
	DE	12.8
	95% IC	97.4;99.6
Índice cintura/cadera	n=	540
	Media	0.94
	DE	0.09
	95% IC	0.93;0.95
Total	n=	564

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; IC: intervalo de confianza.

Medición real de la prevalencia de microalbuminuria y su asociación con otros factores de riesgo y enfermedad cardiovascular

Dentro de la población del análisis principal, sólo algunos pacientes sufrían disminución de la función renal, y un 4.4% conocía previamente la existencia de albuminuria. Sin embargo, el análisis de orina con una prueba única mediante tira reactiva reveló que el 63.8% (95% IC 58.4; 69.3) de la población del estudio presentaba microalbuminuria, comparado con el valor encontrado en el estudio global de 58.4% (95% IC 57.3; 59.5), con tasas de prevalencia más elevadas en los varones.

Se analizaron varios factores de riesgo cardiovascular y su asociación con la microalbuminuria. La prevalencia

Tabla 2. Grupos con la prevalencia significativamente más alta de microalbuminuria. Se puede observar un porcentaje mayor con su respectivo IC en los pacientes del género masculino, con mayor perímetro de cintura, presión sistólica más elevada, mayor presión de pulso y con diabetes mellitus.

	Característica	%	95% IC
Género	Masculino	68.8	63.0; 74.1
	Femenino	59.5	53.8; 65.0
Perímetro de cintura	Aumentado	67.2	62.1; 72.0
	Normal	58.8	52.1; 65.3
Presión arterial sistólica	≥ 180 mmHg	75	56.6; 87.3
	120-130 mmHg	65.6	53.7; 75.9
Presión de pulso	≥ 80 mmHg	66.6	48.8; 80.8
	50 a 60 mmHg	61.0	53.1; 68.5
Diabetes mellitus	Sí	74.8	67.5; 81.0
	No	25.1	19.0; 32.5

IC: intervalo de confianza.

de microalbuminuria fue significativamente más alta en hombres, con perímetro de cintura elevado, presión arterial sistólica ≥ 180 mmHg, presión de pulso ≥ 80 mmHg y diabetes mellitus (**Tabla 2**). No hubo diferencia en la incidencia de microalbuminuria entre quienes tuvieron valores altos y normales de triglicéridos. El ejercicio físico regular comparado con pacientes que no lo practicaban, y los niveles elevados de colesterol HDL comparado con quienes tuvieron estos niveles bajos, fueron asociados de manera significativa con una menor prevalencia de microalbuminuria (**Tabla 3**).

Ni la edad, índice de masa corporal (IMC), duración de la hipertensión, frecuencia cardíaca, antecedentes familiares de infarto del miocardio o de coronariopatía documentada, historia de tabaquismo, niveles elevados de colesterol total, niveles elevados de colesterol LDL, ni PCR demostraron tener una relación significativa con la prevalencia de microalbuminuria. La **Figura 1** compara la asociación entre el número de factores de riesgo cardiovascular y la existencia de microalbuminuria de la muestra nacional con los datos encontrados en el análisis global.

También se analizó si la microalbuminuria se asociaba con la existencia de enfermedad cardiovascular. Mientras que el aneurisma aórtico no se asoció con microalbuminuria, las siguientes condiciones clínicas sí mostraron esta asociación cuando se les comparó con un grupo que no las tenía: insuficiencia cardiaca congestiva, fibrilación auricular, enfermedad coronaria, enfermedad vascular cerebral y enfermedad arterial periférica. (**Tabla 4**).

Es claro que la existencia de enfermedad vascular ya manifiesta, se asocie con una prevalencia más alta de

Tabla 3. Grupos con menor riesgo de microalbuminuria, al compararlos con quienes no realizaban ejercicio de forma regular o tuvieron colesterol HDL bajo.

	Característica	%	95% IC
Ejercicio físico regular	Si	62.1	54.4; 69.4
	No	64.2	59.4; 68.8
Colesterol HDL	Elevado	55.7	47.4; 63.7
	Bajo	66.9	58.6; 74.3

IC: intervalo de confianza.

microalbuminuria. Por otro lado, en la **Tabla 5** se establece una comparación de la prevalencia de microalbuminuria de la población incluida en México y se compara con la prevalencia registrada en el estudio global, analizando los subgrupos según datos demográficos y antropométricos, hipertensión arterial, ritmo y frecuencia cardiaca, factores de riesgo cardiovascular previos, enfermedades asociadas y otros parámetros cardiovasculares.

Al analizar la prevalencia de microalbuminuria de acuerdo al IMC (**Tabla 6**), se puede observar que ésta fue más prevalente en cada uno de los grupos en los cuales se subdividió el IMC, siendo más evidente en el grupo con índice > 35. La prevalencia de microalbuminuria también se analizó de acuerdo al número de factores de riesgo cardiovascular (**Tabla 7**), estos fueron: sedentarismo, tabaquismo, dislipidemia, historia familiar de infarto del miocardio o enfermedad coronaria documentada y diabetes mellitus. En este análisis, la prevalencia más alta

Tabla 4. Prevalencia de la microalbuminuria, de acuerdo a algunas características como la función ventricular y el ritmo cardíaco, así como a la evidencia de afección vascular demostrada previamente en diferentes territorios.

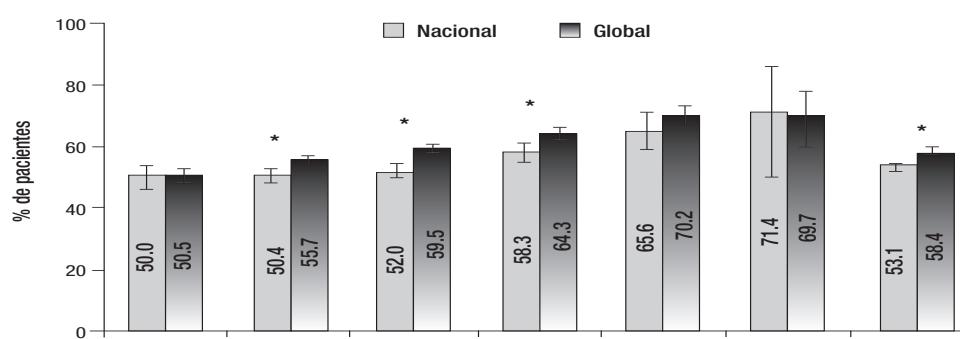
	Característica	(%)	95% IC
Función ventricular	Normal	86.3	66.7; 95.3
	Disminuida	62.7	58.6; 66.8
Ritmo	FA	90.9	72.2; 97.5
	Sinusal	62.5	58.4; 66.6
Enfermedad coronaria	Si	68.7	59.7; 76.5
	No	62.5	58.0; 66.9
Enfermedad cerebral	Si	88.1	75.0; 94.8
	No	61.8	57.6; 65.9
Enfermedad arterial periférica	Si	64.7	41.3; 82.7
	No	63.4	59.3; 67.4

FA: fibrilación auricular; IC: intervalo de confianza.

de microalbuminuria se encontró en el grupo con tres de estos factores de riesgo, cabe mencionar que no se ha considerado a la obesidad entre estos factores. La **Tabla 8** muestra que la microalbuminuria tuvo mayor prevalencia independientemente del perímetro abdominal, esta diferencia fue todavía mayor en quienes tuvieron esta medición por encima de la normalidad (67.25% vs 32.75%).

Farmacoterapia y prevalencia de microalbuminuria

En la **Figura 2** se muestra la distribución de pacientes con y sin microalbuminuria, de acuerdo al diferente esquema de tratamiento antihipertensivo utilizado. El porcentaje



CV: cardiovascular.

Figura 1. Número de factores de riesgo cardiovascular asociados con microalbuminuria. Estimación de la prevalencia media 95% IC, ($p<0.05$), comparado con los valores obtenidos en el estudio global. Los factores de riesgo considerados fueron: sin práctica regular de ejercicio, tabaquismo, dislipidemia conocida, historia familiar de infarto del miocardio o coronariopatía documentada y diabetes.

Tabla 5. Prevalencia de microalbuminuria en comparación con la registrada en el estudio global. Se incluye la comparación por subgrupos de acuerdo a datos demográficos y antropométricos, hipertensión arterial, ritmo y frecuencia cardiaca, factores de riesgo cardiovascular previos, enfermedades asociadas y otros parámetros cardiovasculares.

	Parámetro	Méjico (n=564) (media ± DE 0%)	Estudio global (n=21 050) (media ± DE 0%)
Datos demográficos	Edad (años)	61.8 ± 11.39	62.4 ± 11.7
	Sexo (masculino)	47.5	52.3
	IMC (Kg/m ²)	29.4 ± 5.3	28.9 ± 5.7
Hipertensión	Duración (años)	8.8 ± 8.1	8.1 ± 7.7
	PAS (mmHg)	141.6 ± 18.3	149.2 ± 20.2
	PAD (mmHg)	85.3 ± 11.0	87.4 ± 11.8
	Proporción de no controlados (≥ 140/90 mmHg)	64.1	76.8
Frecuencia cardiaca / ritmo sinusal	Frecuencia cardiaca (lpm)	71.6 ± 10.1	74 ± 12
	Ritmo sinusal (%)	98.5	94.8
Factores y estilos de vida relacionados con el RCV	Historia familiar IM/CP (%)	34.8	27.8
	Ejercicio físico regular (%)	28.0*	35.0
	Fumador activo/ex-fumador	14.4 / 17.3	14.2 / 20.5
Factores de riesgo adicionales	Colesterol total (mmol/L)	5.0 ± 1.1	5.3 ± 1.1
	HDLC (mmol/L)	1.2 ± 0.4	1.3 ± 0.5
	LDLC (mmol/L)	3.0 ± 1.0	3.2 ± 1.0
	Triglicéridos (mmol/L)	1.9 ± 1.0	1.8 ± 1.0
	PCR (mg/dL)	0.69 ± 0.64	0.93 ± 0.96
	Diabetes mellitus	28.0	27.5
	Diabetes tipo 1 / tipo 2 (%)	2.0 / 97.9	4.9 / 95.1
	Duración de la diabetes (años)	9.7 ± 8.6	7.9 ± 7.7
	Creatinina plasmática (μmol/L)	88.7 ± 21.9	89.9 ± 23.8
	Depuración creatinina* (mL/min)	88.3 ± 30.3	87.9 ± 34.1
	<30 mL/min (%)	0.28	0.7
	30-60 mL/min (%)	15.7	19.3
	60-80 mL/min (%)	28.1	26.5
	80-120 mL/min (%)	41.1	38.8
	>120 mL/min (%)	14.6	14.8
Comorbilidades	CP (%)	20.3	22.9
	ICC (%)	3.9	5.8
	FA (%)	3.9	8.3
	Historia de EVC isquémico (%)	3.7	4.8
	Historia de AIT (%)	2.5	3.8
	Enfermedad arterial periférica (%)	3.0	4.2
Otros parámetros cardiovasculares	HVI (Sokolow: mm)	21.7 ± 9.8 (n=313)	24.8± 9.8 (n=8,311)
	FEVI ≤ 40% (%)	3.3	4.7
	Estenosis carotídea (%)	1.2	2.9
	Aneurisma aórtico (%)	0.3	1.4

*p como mínimo <0.05 comparado con los resultados globales. ** Cockroft formula.

DE: desviación estándar; CP: coronariopatía; HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo; EVC: evento vascular cerebral; AIT: accidente isquémico transitorio; PCR: proteína C reactiva; IM: infarto del miocardio.

Tabla 6. Prevalencia de microalbuminuria de acuerdo al IMC. Hubo una mayor prevalencia de microalbuminuria en los grupos en los cuales se subdividió el IMC, especialmente en aquellos que se encontraron con un índice mayor de 35.

				IMC				
Microalbuminuria	n=564	18-25	26-28	29-30	31-35	+35	Faltantes	Total
No	N	37	56	33	56	20	2	204
	%	39.3	40.2	33	36.1	28.5	33.3	36.1
	IC 95%	(30.1,49.5)	(32.5,48.6)	(24.6,42.7)	(29.0,49.9)	(19.3,40.1)	(9.7,70.0)	(32.3,40.2)
Si	N	57	83	67	99	50	4	360
	%	60.6	59.7	67	63.8	71.4	66.6	63.8
	IC 95%	(50.5,59.9)	(51.4,67.5)	(57.3,75.4)	(56.1,71.0)	(60.0,80.7)	(30.0,90.3)	(59.8,67.7)
Total	N	94	139	100	155	70	6	564
	%	100	100	100	100	100	100	100

IMC: índice de masa corporal.

Tabla 7. Prevalencia de microalbuminuria de acuerdo al número de factores de riesgo cardiovascular. Los factores de riesgo que se consideraron fueron: sedentarismo, tabaquismo, dislipidemia, historia familiar de infarto del miocardio o enfermedad coronaria documentada y diabetes mellitus. La prevalencia de microalbuminuria fue más alta en cada uno de los grupos analizados. En este análisis, la prevalencia más alta de microalbuminuria se encontró en el grupo con tres de estos factores de riesgo.

		Número de factores de riesgo CV						
Microalbuminuria	n=564	0	1	2	3	4	5	Total
No	n	16	71	77	29	10	1	204
	%	45.7	38.8	36.1	29	33.3	33.3	36.1
	IC 95%	(30.5,61.8)	(32.0,46.0)	(30.0,42.8)	(21.0,38.5)	(19.2,51.2)	(6.2,79.2)	(32.3,40.2)
Si	n	19	112	136	71	20	2	360
	%	54.2	61.2	63.8	71	56.6	66.6	63.8
	IC 95%	(38.2,69.5)	(54.0,68)	(57.2,70)	(61.5,7)	(48.8,80.8)	(20.8,93.9)	(59.8,67.7)
Total	n	35	183	213	100	30	3	564
	%	100	100	100	100	100	100	100

CV: cardiovascular.

más alto de pacientes con microalbuminuria se encontraba ya bajo tratamiento con ARA II (49.7%), al momento de ser incluidos en el registro, y esto se debe a que el grupo de médicos participantes los había considerado como pacientes de alto riesgo cardiovascular y por ello, les ofrecía este tipo de terapia con más frecuencia. Al tratarse de una sola determinación de microalbuminuria, no fue motivo de este análisis establecer el impacto de estos fármacos con respecto a los valores de microalbuminuria. El uso de fármacos antihipertensivos fue más estricto en pacientes con evidencia de microalbuminuria.

Discusión

Los pacientes incluidos en esta muestra son en gran parte de edad avanzada, con un perfil de riesgo cardiovascular elevado y con un número considerable de enfermedades asociadas. De ensayos ya publicados, se desprende que la microalbuminuria no es sólo un marcador de riesgo para el desarrollo de insuficiencia renal, sino que también es un importante indicador de riesgo para desarrollar complicaciones cardiovasculares. Por tanto, el estudio de la interdependencia del riesgo cardiovascular y microalbuminuria

Tabla 8. Prevalencia de microalbuminuria de acuerdo a la medición de circunferencia abdominal considerada como normal o anormal. La microalbuminuria fue más prevalente en ambos grupos, pero la diferencia fue más evidente en quienes tuvieron una medición de circunferencia abdominal anormal, considerada para este estudio como mayor de 90 cm en hombres y mujeres.

Microalbuminuria	n=564		Circunferencia	abdominal	
		Normal	Anormal	Faltantes	Total
No	n	86	112	6	204
	%	41.15	32.75	46.15	36.17
	IC 95%	(34.7,47.9)	(28.0,37.9)	(23.2,70.9)	(32.3,40.2)
Si	n	123	230	7	360
	%	58.85	67.25	53.85	63.83
	IC 95%	(52.1,65.3)	(62.1,72.0)	(29.1,76.8)	(59.8,67.7)
Total	n	209	342	13	564
	%	100	100	100	100
	Faltantes	0	0	0	0

es especialmente relevante en estos pacientes que conforman este sub-análisis de los centros de México, quienes participaron en el estudio global *I-Search*, en el que se ha generado los siguientes resultados clave:

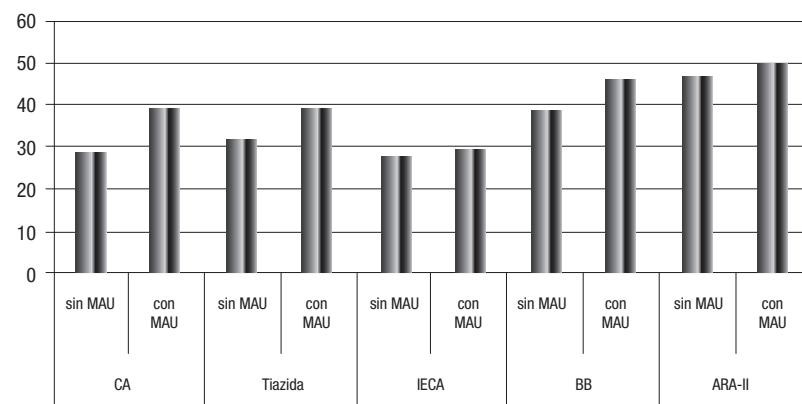
1. Los pacientes en México fueron en general comparables con la población global del estudio, excepto por una mayor incidencia de diabetes. Por otro lado, se encontró que el porcentaje de pacientes con hipertensión arterial mal controlada fue menor con respecto a lo encontrado en el estudio global.
2. La prevalencia de microalbuminuria en pacientes hipertensos en la práctica clínica (63.8%) de Cardiología y Medicina Interna, excede a la encontrada en población tratada en un nivel primario de atención.
3. La microalbuminuria se asocia con serie considerable de factores de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular.

La determinación de microalbuminuria es frecuente en la práctica clínica de médicos especialistas, pero está subestimada. En esta muestra de pacientes hipertensos tratados de forma ambulatoria por un médico especialista, indica que se trata de un factor de riesgo cardiovascular muy frecuente (53.1%), considerablemente más elevado que el encontrado en estudios con población no seleccionada²²⁻²⁴ y en los pacientes que son atendidos en un primer nivel de atención médica.²⁵⁻²⁷ El estudio *HIDRA* en atención primaria^{25,26} ha documentado una prevalencia del 21.2% de pacientes con hipertensión y del 37.8% de pacientes con hipertensión y diabetes. El estudio *DEMAND* ha documentado una prevalencia del 39% para los pacientes en consultas de medicina general.²⁷ La explicación para la elevada prevalencia de microalbuminuria en *I-Search*, puede ser que la población del estudio correspondía a una edad más avanzada que en los estudios anteriores. Un 35% de los pacientes participantes eran

diabéticos, mientras que en otros estudios esta población fue excluida.²⁸⁻³⁰ Debe considerarse que la población con mayor riesgo cardiovascular es atendida por un médico especialista, en comparación con la población tratada en un nivel primario de atención, y esto pueden explicar las diferencias observadas y la mayor prevalencia recogida en el presente estudio.

La prevalencia global de microalbuminuria (58.4%) es menor a la registrada en este estudio (63.8%). Sin embargo, mientras la prevalencia real y estimada de microalbuminuria es elevada, el uso de este marcador para las decisiones sobre estrategias de prevención es bajo e todos los niveles de atención médica.²⁵ Este hallazgo refleja la diversidad existente entre los médicos sobre el valor pronóstico de la microalbuminuria, y su búsqueda intencionada en la práctica diaria de los especialistas.

Desde 1993 en la encuesta nacional de enfermedades crónicas en nuestro país, se encontró una prevalencia considerable para enfermedades como la hipertensión arterial (38%), diabetes mellitus (21%) y obesidad (25%). Entre la población con diabetes mellitus se destacó la asociación importante con los antecedentes familiares, la hipercolesterolemia y ya se hacia notar su asociación con la microalbuminuria.²⁶ La aparición de otros marcadores de riesgo cardiovascular en la población mexicana detectados en la encuesta nacional de salud 2000, mostró la importante prevalencia de algunos de ellos como la proteína C reactiva (PCR) en concentraciones mayores a 3 mg/L. Las concentraciones séricas elevadas de este marcador, luego del análisis multivariado se asociaron de forma más común con la edad, el IMC, circunferencia de la cintura, diabetes mellitus, uso de anticonceptivos orales y microalbuminuria. En esta misma encuesta la existencia de microalbuminuria se vinculó con un aumento de riesgo de 21%, para concentraciones de PCR mayores de 10 mg/L ($p<0.05$). En el análisis por separado,



CA: calcioantagonista; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; BB: betabloqueador; ARA-II: bloqueador de receptores de angiotensina II.

Figura 2. Relación entre el uso de clases específicas de fármacos antihipertensivos y microalbuminuria. Entre los pacientes con microalbuminuria, el porcentaje más alto de ellos se encontró recibiendo tratamiento con bloqueador de receptores de angiotensina II.

en mujeres en ese mismo trabajo, la microalbuminuria se relacionó con un incremento de 23% a 29% del riesgo en concentraciones de 1 a 10 mg/L y un aumento de 40% de riesgo de concentraciones mayores de 10 mg/L ($p<0.05$).²⁷

En este análisis, la relación entre microalbuminuria y factores de riesgo cardiovascular fue consistente con datos de estudios de base poblacional y de atención primaria.²⁸⁻³² Esta asociación ha sido ampliamente demostrada para el género masculino, pacientes de edad avanzada, con diabetes mellitus, obesidad, fumadores, síndrome de resistencia a la insulina, hipertrofia del ventrículo izquierdo, disfunción ventricular izquierda y niveles altos de PCR.^{17,33-40} Esta última no fue significativa en este estudio. Pese a que no fue posible confirmar todos los parámetros en este análisis, la fuerte asociación de microalbuminuria con distintos marcadores de riesgo cardiovascular es evidente. La prevalencia en México de diabetes mellitus según la ENSA 2000 en adultos de 20 y más años de edad fue de 7.5% (IC 95% 7.1-7.9). Según ese reporte fue más frecuente en la población de menor escolaridad (9.9%), menor ingreso económico (8.1%), hipertensión arterial (13.7%), hipercolesterolemia (23.3%), enfermedad renal (12.3%) y microalbuminuria (15.5%).

La probabilidad de desarrollar un infarto del miocardio, ajustado a la escala de Framingham, se estimó que es 1.9 veces (IC 95%, 0.97-3.72) más alto en pacientes con microalbuminuria comparado con quienes no la tienen. En la población mexicana la relación entre microalbuminuria e incidencia de infarto del miocardio tuvo una significancia estadísticamente límitrofe, después de ajustar para otros factores de riesgo cardiovascular.⁴¹

La prevalencia de microalbuminuria es por otro lado, especialmente baja en pacientes que practicaban más de cuatro horas a la semana de ejercicio físico regular o que tenían el colesterol HDL elevado, lo que concuerda con datos de la literatura médica, que afirman que la

microalbuminuria es baja en pacientes físicamente activos o que puede revertirse con una rutina diaria de ejercicio.⁴²

La microalbuminuria es un marcador de daño endotelial sistémico y renal, también puede ser una manifestación de daño a la barrera de filtración glomerular como sucede en algunas enfermedades glomerulares, HAS y diabetes mellitus, lo que puede explicar su elevada incidencia en esta muestra.

Implicaciones terapéuticas

Un amplio espectro de tratamientos que incluye el uso de estatinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de receptores de angiotensina, ha demostrado mejorar la disfunción endotelial, además de la microalbuminuria y en términos generales la proteinuria. En el estudio IDNT,⁴³ por ejemplo, el bloqueador de receptores de angiotensina II utilizado (irbesartan) demostró prevenir la progresión de la proteinuria cuando se le comparó con el uso de amlodipino o con otro tipo de terapia (beta bloqueadores, diuréticos, y otros calcioantagonistas CA). En el estudio IRMA-2, se demostró que incluso una intervención temprana tiene como resultado una inversión y normalización de la excreción de albúmina.⁴⁴ Por lo tanto, era de particular interés comprobar si existían diferencias entre las distintas clases de antihipertensivos respecto a la microalbuminuria en la práctica clínica. Los resultados son difíciles de interpretar por la posible existencia de variables desconocidas no contempladas y el carácter transversal del estudio, pero aún así muestran que los CA se prescriben con mayor frecuencia que los ARA-II en pacientes con microalbuminuria. Por otro lado, la microalbuminuria es más frecuente en pacientes que reciben CA. Es difícil decir qué ocurrió primero, si la aparición de microalbuminuria o el uso de CA,

pero en cualquier caso la elección del fármaco no coincide con los resultados de los estudios recientes que se han discutido previamente. Además, los datos presentados en el análisis global del estudio I-Search²⁰ indicaron, aplicando análisis de regresión múltiple, que mientras los ARA-II eran neutros o incluso nominalmente beneficiosos en estos pacientes, los CA y beta bloqueadores no lo fueron. El sustento para recomendar el uso de ARA-II en lugar de beta bloqueadores proviene de un sub-análisis del estudio LIFE. Ibsen y colaboradores compararon atenolol y el losartan respecto a variables cardiovasculares en pacientes con microalbuminuria, y demostraron que la reducción de esta se asoció con un riesgo significativamente menor de infarto del miocardio no mortal, evento cerebrovascular y muerte cardiovascular.¹⁸

Existe una alta posibilidad de que la microalbuminuria pueda progresar hasta la albuminuria. En la ENSA 2000, se analizó la prevalencia de proteinuria en México y su relación con otros factores de riesgo cardiovascular como la HAS, diabetes mellitus tipo 2, IMC, tabaquismo, edad y género. Al considerar juntas a la proteinuria, presión sanguínea, IMC $\geq 30 \text{ m}^2/\text{Kg}$, y medición anormal de glucosa en ayuno en una sola ocasión, pueden ser considerados como elegibles para la población general en la estratificación de riesgo renal y cardiovascular.⁴⁵

Por lo tanto, la microalbuminuria también debe ser un parámetro plenamente justificado para la prevención primaria, como lo demostraron los resultados recientes del estudio PREVENT-IT.⁴⁶ Los individuos sanos con microalbuminuria pero sin hipertensión o hipercolesterolemia fueron tratados con placebo o con inhibidores del SRA. A los cuatro años de seguimiento, el nivel de microalbuminuria había disminuido efectivamente, lo que se asociaba con una reducción del 44% en los eventos cardiovasculares.

Fortaleza y limitaciones del estudio

Se trata de un estudio transversal de una amplia cohorte de pacientes hipertensos atendidos por un médico especialista, y con objetivos primarios y secundarios previamente definidos y validados. Sin embargo, deben señalarse las siguientes limitaciones:

La primera es que la microalbuminuria sólo pudo ser evaluada en una sola ocasión, las directrices recomiendan una prueba triple (dos de las tres pruebas deben ser positivas). Por consiguiente, los presentes datos no permiten realizar una cuantificación exacta del número de pacientes que serían positivos o negativos en un segundo análisis. En cualquier caso, otros datos sugieren que esta exigencia sólo reduciría la estimación de prevalencia de un quinto hasta un máximo de un tercio.^{47,48}

Segundo, un seguimiento estrecho de este grupo de pacientes permitiría establecer la relación entre el uso de antihipertensivos ARA-II y el desarrollo o el retroceso de la microalbuminuria.

Tercero, no se realizó un estudio de estratificación de la función renal mediante un análisis multivariado que permita identificar a los individuos con falla renal incipiente, en quienes los niveles de microalbuminuria tienen una connotación diferente, ya que traducen precisamente daño renal y no solo lesión endotelial.

Los datos que se muestran en este estudio no representan la prevalencia existente de cada patología en nuestro país, ya que las características de la población estudiada no pueden ser extrapoladas a la población general. Se está desarrollando un estudio de seguimiento en los centros alemanes del I-Search.

Conclusiones

Se ha encontrado una elevada prevalencia de microalbuminuria en una muestra aleatoria de pacientes hipertensos, seguidos de manera ambulatoria en consultas de médico especialista, indicando que el riesgo cardiovascular elevado es habitual en la práctica clínica. Es necesario realizar no sólo la detección precoz de la hipertensión, sino también ofrecer un tratamiento multifactorial más estricto basado en el bloqueo de receptores de angiotensina y el control de otros factores de riesgo cardiovascular para facilitar la prevención primaria y secundaria.

Agradecimientos

Agradecemos el apoyo en la revisión del artículo al equipo local de Sanofi-Aventis y la colaboración de los médicos participantes que a continuación se mencionan, los cuales recibieron alguna compensación por parte de los laboratorios patrocinadores del estudio:

Investigadores participantes en México para el Estudio I-Search

Abel Pavía López, Alejandro Garza Guerra, Alma Rosa Sánchez Conejo, Artemio Uribe Longoria, Carlos Gustavo Zanoniani Tura, Carlos Leonardo Fernández Barros, Eduardo Rafael Bucio Reta, Eduardo Serna Zetina, Elías Alberto García Cantú, Enrique Asensio Lafuente, Enrique Díaz Díaz, Erick Flores Ydraac, Germán Arturo Gómez Briseño, Guillermo Adrian Ficker García, Héctor Vergara Takahashi, Homero Alberto Ramírez Reyes Orduña, Humberto García Lara, Isilio Morales González, Jesús Silva Torres, Jorge Eduardo Cossío Aranda, Jorge Raúl Varela Sadurní, José Eduardo Miguel López, Santibáñez Mcnally, José Guadalupe Ortiz Medina, José Pablo Hernández Reyes, José Ramón Azpiri López, José Rodolfo Ocampo Fernández, Leonel Martínez Ramírez, Luis Alberto Díaz Hermosillo, Luis Alcocer Díaz Barreiro, Luis Ángel Elizondo Sifuentes, Mario Alberto Benavides González, Patricia Pérez Soriano, Patricio Heriberto Ortiz Fernández, Rodrigo del Niño Jesús Mendirichaga Orozco, Severiano Antonio Huerta Luna, Víctor Armando Martínez Silva, Xavier Escudero Cañedo.

Conflictos de interés

Este estudio recibió fondos irrestrictos de Bristol Myers Squibb y Sanofi-Aventis.

Referencias

- Pagtalunan ME, Miller PL, Jumping-Eagle S, et al. Podocyte loss and progressive glomerular injury in type II diabetes. *J Clin Invest* 1997;99:342-348.

2. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Djurup R, et al. Glomerular size and charge selectivity in insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney International* 1988;33:100-106.
3. Dierckx GF, van Bovenb AJ, Hillege HL, 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* 2000;21:1922-1927.
4. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, et al. Prevalence and correlates of advanced retinopathy in a large selected hypertensive population. The Evaluation of Target Organ Damage in Hypertension (ETODH) study. *Blood Press* 2005;14:25-31.
5. Yamaji T, Fukuhara T, Kinoshita M. Increased capillary permeability to albumin in diabetic rat myocardium. *Circ Res* 1993;72:947-957.
6. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, et al. Albuminuria reflects widespread vascular damage. *Diabetologia* 1989;32:219-226.
7. Pedrinelli R, Giampietro O, Carmassi F, et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet* 1994;344:14-18.
8. Quyyumi AA. Prognostic value of endothelial function. *Am J Cardiol* 2003;91:19H-24H.
9. Bertona G, Cordianob R, Palmierib R, et al. Microalbuminuria during acute myocardial infarction; a strong predictor for 1-year mortality. *Eur Heart J* 2001;22:1466-1475.
10. Cosson E, Pham I, Valensi P, et al. Impaired coronary endothelium-dependent vasodilation is associated with microalbuminuria in patients with type 2 diabetes and angiographically normal coronary arteries. *Diabetes Care* 2006;29:107-112.
11. Lekatsas I, Kranidis A, Ioannidis G, et al. Comparison of the extent and severity of coronary artery disease in patients with acute myocardial infarction with and without microalbuminuria. *Am J Cardiol* 2004;94:334-337.
12. Peder KK, Scharling H, Jensen G, et al. New definition of microalbuminuria in hypertensive subjects: association with incident coronary heart disease and death. *Hypertension* 2005;46:33-37.
13. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;134:629-636.
14. RE Schmieder, J Schrader, W Zidek, et al. Low grade albuminuria, microalbuminuria and proteinuria - accepted cardiovascular risk markers?. *Dtsch Med Wochenschr* 2006;131:2665-2671.
15. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, et al. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000;35:898-903.
16. Olsen MH, Wachtell K, Bella JN, et al. Albuminuria predicts cardiovascular events independently of left ventricular mass in hypertension: a LIFE substudy. *J Hum Hypertens* 2004;18:453-459.
17. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, et al. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982;1:1430-1432.
18. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, 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.
19. Volpe M, Cosentino F, Ruilope LM. Is it time to measure microalbuminuria in hypertension? *J Hypertens* 2003;21:1213-1220.
20. Böhm M, Thoenes M, Danchin N, et al. Association of Cardiovascular Risk Factors to Microalbuminuria in Hypertensive Individuals: the i-SEARCH global study. *J Hypertension* 2007;25:2317-2324.
21. WD Comper, G Jerums, TM Osicka. Deficiency in the detection of microalbuminuria by urinary dipstick in diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:3195-3196.
22. Hillege HL, Janssen WM, Bak AA, et al. Prevend Study Group. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Intern Med* 2001;249:519-526.
23. Jones CA, Francis ME, Eberhardt MS, et al. Microalbuminuria in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2002;39:445-459.
24. Garg AX, Kiberd BA, Clark WF, et al. Albuminuria and renal insufficiency prevalence guides population screening: results from the NHANES III. *Kidney Int* 2002;61:2165-2175.
25. Bramlage P, Wittchen HU, Pittrow D, et al. Diabetes, hypertension and microalbuminuria in primary care. *Fortschr Med Orig* 2003;121:33-38.
26. Castro V, Gómez-Dantés H, Negrete-Sánchez J, et al. Las enfermedades crónicas en las personas de 60-69 años. *Salud Pública Mex* 1996;38:438-447.
27. Flores M, Barquera S, Carrión C, et al. Concentraciones de proteína C reactiva en adultos mexicanos: alta prevalencia de un factor de riesgo cardiovascular. *Salud Pública Mex* 2007;49:S348-S360.
28. Bramlage P, Pittrow D, Lehnert H, et al. Frequency of Albuminuria in Primary Care: a cross sectional study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:107-113.
29. Parving HH, Lewis JB, Ravid M, et al. DEMAND investigators. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. *Kidney Int* 2006;69:2057-2063.
30. Gatzka CD, Reid CM, Lux A, et al. Left ventricular mass and microalbuminuria: relation to ambulatory blood pressure. *Hypertension Diagnostic Service Investigators. Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999;26:514-516.
31. Agrawal B, Berger A, Wolf K, et al. Microalbuminuria screening by reagent strip predicts cardiovascular risk in hypertension. *J Hypertens* 1996;14:223-228.
32. JH Summerson, RA Bell, JC Konen. Racial differences in the prevalence of microalbuminuria in hypertension. *Am J Kidney Dis* 1995;26:577-579.
33. Gould MM, Mohamed-Ali V, Goubelet SA, et al. Microalbuminuria: associations with height and sex in non-diabetic subjects. *BMJ* 1993;306:240-242.
34. Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, et al. Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *BMJ* 1990;300:297-300.
35. Valensi P, Assayag M, Busby M, et al. Microalbuminuria in obese patients with or without hypertension. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20:574-579.
36. Cirillo M, Senigalliesi L, Laurenni M, et al. Microalbuminuria in nondiabetic adults: relation of blood pressure, body mass index, plasma cholesterol levels, and smoking: The Gubbio Population Study. *Arch Intern Med* 1998;158:1933-1939.
37. Mykkänen L, Zaccaro DJ, Wagenknecht LE, et al. Microalbuminuria is associated with insulin resistance in nondiabetic subjects: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 1998;47:793-800.
38. Wachtell K, Palmieri V, Olsen MH, et al. Urine albumin/creatinine ratio and echocardiographic left ventricular structure and function in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study. Losartan Intervention for Endpoint Reduction. *Am Heart J* 2002;143:319-326.
39. Liu JE, Robbins DC, Palmieri V, et al. Association of albuminuria with systolic and diastolic left ventricular dysfunction in type 2 diabetes: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2022-2028.
40. Barzilay JL, Peterson D, Cushman M, et al. The relationship of cardiovascular risk factors to microalbuminuria in older adults with or without diabetes mellitus or hypertension: the cardiovascular health study. *Am J Kidney Dis* 2004;44:25-34.
41. CA Jiménez, MD Ribera, AM Hernández, et al. Microalbuminuria as a predictor of myocardial infarction in a Mexican population: The Mexico City Diabetes study. *Kidney International* 2005;68:S34-S39.
42. Fredrickson SK, Ferro TJ, Schutrompf AC. Disappearance of microalbuminuria in a patient with type 2 diabetes and the metabolic syndrome in the setting of an intense exercise and

- dietary program with sustained weight reduction. *Diabetes Care* 2004;27:1754-1755.
43. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-860.
 44. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al. Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-878.
 45. Rosas M, Attie F, Pastelin G, et al. Prevalence of proteinuria in Mexico: A conjunctive consolidation approach with other cardiovascular risk factors: The Mexican Health Survey 2000. *Kidney International* 2005;68:S112-S119.
 46. Asselbergs FW, Diercks G, Hillege HL, et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 2004;110:2809-2816.
 47. Kalter-Leibovici O, Van Dyk DJ, Leibovici L, et al. Risk factors for development of diabetic nephropathy and retinopathy in Jewish IDDM patients. *Diabetes* 1991;40:204-210.
 48. Coresh J, Astor BC, Greene T, et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1-12.