

UNIVERSIDAD DE SONORA

UNIDAD REGIONAL NORTE
DIVISIÓN DE CIENCIAS E INGENIERÍA
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS QUÍMICO BIOLÓGICAS Y
AGROPECUARIAS



**“Electroforesis en la Determinación de
Microalbuminuria como Indicador de
Síndrome Metabólico”**

DISERTACIÓN

Que para obtener el Título de

1942
QUÍMICO BIÓLOGO
Opción Análisis Clínicos

Presenta
Gabriela Urias Aguirre

Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON



**"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"**



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

FORMATO DE APROBACIÓN

Los miembros del Jurado designado para revisar la Tesis Teórica de Gabriela Urias Aguirre, la han encontrado satisfactoria y la recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el Título de Químico Biólogo en Análisis Clínicos.

Ramón Efraín Lugo Sepúlveda. M.C.

Director

Q.B. Rafael de la Rosa López

Secretario

M.C. María del Carmen García Moraga

Vocal

CONTENIDO

Índice	Página
AGRADECIMIENTOS	i
DEDICATORIA	ii
LISTA DE ABREVIATURAS	iii
LISTA DE TABLAS	iv
LISTA DE FIGURAS	v
OBJETIVOS	vi
RESUMEN	vii
INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	4
1. SÍNDROME METABÓLICO	4
1.1 Historia	4
1.2 Definición	5
1.3 Diagnóstico	5
1.3.1 Descripción de criterios clínicos	9
1.3.1.1 Obesidad	10
1.3.1.2 Resistencia a la Insulina	10
1.3.1.3 Dislipidemia	13
1.3.1.4 Hipertensión Arterial	14
1.3.1.5 Alteración en la Tolerancia a la Glucosa	15
1.4 Consideraciones Epidemiológicas	15
1.4.1 Epidemiología en México	16

2. MICROALBUMINURIA	19
2.1 Definición	19
2.2 Valores de Referencia	20
2.3 Utilidad Clínica	22
2.3.1 Diagnóstico de Enfermedades Asociadas a Diabetes Mellitus	22
2.3.2 Microalbuminuria en Hipertensión Arterial	23
2.4 Epidemiología	24
2.5 Tratamiento	25
2.6 Métodos de Detección	26
2.6.1 Obtención de la muestra	26
2.6.1.1 Orina de 24 horas	26
2.6.1.2 Orina de la primera micción matinal	27
2.6.1.3 Orina en horario controlado	27
2.6.2 Tira Reactiva	27
2.6.2.1 Micral Test	30
2.6.2.2 ImmunoDip	32
2.6.3 Índice Albúmina/Creatinina	32
2.6.4 Electroforesis	33
2.6.5 Control de Calidad en Métodos de Detección	34
2.6.5.1 Control de Calidad en Tiras Reactivas	35
2.6.5.2 Control de Calidad en Electroforesis	36
3. COMPARACIÓN DE MÉTODOS DE DETECCIÓN	37
3.1 Marcas Comerciales: Micral Test e ImmunoDip	38

3.2 Índice Albúmina/Creatinina	39
3.3 Electroforesis Automatizada	40
4. RELACIÓN ENTRE MICROALBUMINURIA Y SÍNDROME METABÓLICO	47
4.1 En la Población en General	47
4.2 En Población Diabética	58
4.3 En Población Hipertensa	62
5. CONCLUSIONES	66
6. RECOMENDACIONES	68
7. BIBLIOGRAFÍA	69

AGRADECIMIENTOS

A DIOS por haberme permitido superar una etapa más en mi vida.

A LA UNIVERSIDAD DE SONORA por haber sido como mi segundo hogar y el lugar donde pasé tan bellos momentos de aprendizaje y de diversión con mis compañeros.

A MIS MAESTROS por sus consejos y darme las herramientas necesarias para enfrentarme a la vida laboral y sus grandes consejos.

A mis asesores:

M.C Ramón Efraín Lugo Sepúlveda quien siempre estuvo pendiente y de una manera sincera y desinteresada me prestó valiosos consejos en la elaboración de este trabajo.

M.C. María del Carmen García Moraga por su valiosa ayuda y por sus consejos.

M.C Rafael de la Rosa López por su asesoría, ayuda y consejos desinteresados.

DEDICATORIAS

“Sí las cosas que valen la pena fueran fáciles cualquiera las haría”

A mi madre; Ser divino, que gracias a su amor, ejemplo y consejos me han ayudado a superar esta etapa.

A mi abuelo; Gran hombre que con infinita paciencia e incondicional apoyo me impulsó a lo largo de este camino.

A mi hijo Andrés; Que es la fuente donde nutro mi amor y por él y para él es este logro.

A mi hermano; Como un gran apoyo que siempre ha sido para mí, que con su alegría, amor y franca hermandad me ha alentado a seguir superándome.

A mi papá Beto; que gracias a su apoyo y cariño logré terminar esta etapa.

A mis amigos; con los que disfrute grandes momentos durante esta etapa.

LISTA DE ABREVIATURAS

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
AGA	Alteración de la Glucosa en ayunas.
ATP	Programa de Tratamiento del Adulto.
DLP	Dislipidemia
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2.
ECG	Electrocardiograma.
ECV	Enfermedad Cardiovascular.
ELISA	Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay.
EUA	Excreción Urinaria de Albúmina.
HPLC	High Performance Chromatography Liquid
HTA	Hipertensión Arterial.
HUNT	Nord-Trøndelag Health Study.
ISR	Síndrome de Insulinorresistencia.
LDL	Lipoproteínas de baja densidad.
NCEP	Programa Nacional para la Educación en Colesterol.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
PREVENT	Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease.
RI	Resistencia a la insulina.
PAGE	Polyacrilamide gel electrophoresis.
SM	Síndrome Metabólico.

LISTA DE TABLAS

No. Tabla		Página
1.-	Criterios clínicos del Síndrome Metabólico por OMS.	6
2.-	Criterios clínicos del Síndrome Metabólico por ATP III.	8
3.-	Características de la resistencia a la insulina.	12
4.-	Valores de Referencia para microalbuminuria.	21
5.-	Causas de elevación de la excreción urinaria de albúmina distinta a la nefropatía diabética e hipertensión.	21
6.-	Comparación de Métodos de Detección de Microalbuminuria	46

LISTA DE FIGURAS

No.	Figura	Pág.
1.	Prevalencia del Síndrome Metabólico según grado académico y raza.	18
2.	Principio de la reacción de albúmina en orina por tira reactiva.	29
3.	Estructura de la tira reactiva Micral Test.	31
4.	Análisis electroforético PAGE de orina diabética conteniendo varias concentraciones de albúmina inmunoreactiva y de albúmina no reactiva inmunológicamente.	42
5.	Gráfica comparativa entre métodos de detección de microalbuminuria (Electroforesis automatizada vs. Inmunoensayo).	45
6.	Prevalencia de microalbuminuria entre los participantes por sexo y número de criterios del síndrome de insulinoresistencia.	49
7.	Prevalencia de microalbuminuria por factores de riesgo del SM.	51
8.	Prevalencia de microalbuminuria acorde al número de componentes del SM.	53
9.	Proporciones de microalbuminuria definidas como una EUA nocturna $\geq 5 \mu\text{g min}^{-1}$ (n= 2696, P <0.001) en grupos con 0-5 factores de riesgo metabólicos.	56
10.	Proporciones de microalbuminuria definidas como una EAU nocturna de $\geq 15 \mu\text{g min}^{-1}$ (n= 2696, P <0.001) en grupos con 0-5 factores de riesgo metabólicos.	56
11.	Predominio del síndrome metabólico según control glucémico y diversas etapas de la albuminuria.	60
12.	Predominio de microalbuminuria en base al síndrome metabólico.	64

OBJETIVOS

El presente trabajo pretende cumplir en base a literatura revisada los siguientes objetivos:

Objetivo General

La valoración del uso de electroforesis automatizada como un método eficaz para la detección de microalbuminuria.

Objetivos Particulares

1. Evaluar cuál de las técnicas utilizadas actualmente tiene mayor sensibilidad y especificidad en la determinación de microalbuminuria.
2. Determinar si es factible la inclusión del examen de microalbuminuria como un indicador de Síndrome Metabólico.

RESUMEN

La cuantificación de bajas concentraciones de albúmina es de suma importancia para predecir el desarrollo de distintas patologías clínicas asociadas a diabetes, hipertensión arterial. Detectar estas bajas concentraciones no era posible en los años 60's debido a la escasa sensibilidad de las técnicas para la cuantificación de albúmina; ya que se determinaba cuando las concentraciones de albúmina alcanzaba magnitudes de miligramos, es decir cuando el daño glomerular se encuentra en fase avanzada e irreversible.

La medida de albúmina urinaria se hace convencionalmente usando métodos inmunoquímicos, tira reactiva, mediante el Índice Albúmina/Creatinina, entre otros. Con técnicas actualmente disponibles (Electroforesis automatizada, HPLC, entre otras) se puede hacer una determinación de pequeñas cantidades de albúmina en orina a nivel de microgramos y es posible detectar en que momento se inicia el daño glomerular.

Por lo anterior este trabajo pretende promover el uso de la electroforesis automatizada para la cuantificación de microalbuminuria e incluir este exámen en personas con uno o más criterios clínicos del síndrome metabólico.

INTRODUCCIÓN

Fisiológicamente el ser humano excreta pequeñas cantidades de proteínas por la orina, como consecuencia del filtrado glomerular y la reabsorción-secreción tubular.¹

El capilar basal del glomérulo normal restringe casi en su totalidad el paso de moléculas de gran tamaño, como la albúmina. Cuando se inicia el daño glomerular, como en el caso de la nefropatía diabética, los capilares permiten el paso de proteínas de diferentes tamaños moleculares. Detectar esta patología en su principio no era posible debido a la escasa sensibilidad de las técnicas para cuantificar albúmina en la orina; anteriormente era posible diagnosticar cuando las concentraciones de albúmina ya alcanzaban magnitudes de miligramos, es decir cuando el daño glomerular ya se encontraba en fases avanzadas e irreversibles.²

La albúmina es una de las principales fracciones proteicas de la sangre. Su función consiste en mantener la presión oncótica y el transporte de bilirrubina, ácidos grasos, medicamentos, hormonas y otras sustancias insolubles en agua. En condiciones normales, la proteína es casi completamente reabsorbida por los riñones e indetectable en la orina, por consiguiente, la detección de albúmina o proteínas en la orina es indicativo de función renal anormal.³

Aparecen proteínas en orina por seis causas distintas:⁴

1. Cambio en la permeabilidad glomerular para las proteínas plasmáticas; ésta es la causa más frecuente de proteinuria.
2. Cambios en la resorción tubular de proteínas plasmáticas que se filtran normalmente, produce una excreción modesta de proteínas con pesos moleculares de 10 000 a 70 000 daltons.
3. Formación prerrenal y filtración en los glomérulos de paraproteínas o proteínas endógenas (p. ej., proteínas de Bence Jones, mieloma múltiple, mioglobina en lesiones por aplastamiento o hemoglobina en reacciones hemolíticas de transfusión, productos de desintegración de fibrina en coagulación intravascular diseminada) que se denomina proteinuria de sobreproducción.
4. Incremento de las secreciones tubulares, generalmente proteínas de Tamm-Horsfall.
5. Liberación de tejido renal y productos tisulares.
6. Obstrucción de los vasos linfáticos renales que produce quiluria.

Durante muchos años, la medida de la excreción de albúmina urinaria se ha reconocido extensamente como indicador sensible y temprano de lesión glomerular en personas con diabetes, y estudios más recientes encontraron que la excreción de albúmina también está correlacionada con la mortalidad en enfermedad cardiovascular.⁵

Los métodos habituales empleados para la medición exacta de albúmina en muy bajas concentraciones (radioinmunoanálisis, ELISA, nefelometría) tienen un costo elevado. Actualmente existen métodos rápidos,

cualitativos o semicuantitativos, basados en principios inmunológicos o colorimétricos que permiten la detección rápida de microalbuminuria.⁶

Debido a intereses crecientes en el análisis de albúmina en orina y de la sensibilidad requerida para cuantificar concentraciones bajas los clínicos e investigadores están cada vez más interesados en la determinación analítica de albúmina urinaria debido a que los valores aumentados indican un riesgo mayor de desarrollar enfermedad renal en la fase final y enfermedad cardiovascular entre personas con diabetes.⁷

Desde las primeras descripciones de asociación entre diversas situaciones clínicas, hasta las afirmaciones hechas por Reaven en 1988, quien sugirió que éstas alteraciones eran parte de un mismo síndrome al que llamó síndrome X, han aparecido nuevos componentes de diagnóstico como la microalbuminuria que sin duda alguna predice en forma certera la aparición de daño de órgano blanco, injuria vascular y mortalidad.⁸

ANTECEDENTES

1. SÍNDROME METABÓLICO

1.1 Historia

En 1923 Klyn describe la presencia de hipertensión, hiperglucemia y gota. En 1963 Reaven y cols. describieron en pacientes no diabéticos con infarto al miocardio previo, mayores glicemias basales, tolerancia a la glucosa elevada e hipertrigliceridemia comparados con controles. Otras investigaciones encontraron como defecto común en estas anomalías la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria.⁹

A mediados del siglo XX el médico francés Vague fué el primero en identificar la “obesidad androide” (adiposidad en la mitad superior del cuerpo) como la afección más asociada con la diabetes y la enfermedad cardiovascular.⁹

Hacia finales de los 80's, la conjunción de alteraciones de la glucosa y del metabolismo de la insulina, la obesidad, la dislipidemia y la hipertensión recibió un nombre misterioso: “síndrome X”. Reaven sugirió que la insensibilidad a la insulina, con su consecuente aumento dramático de los niveles de insulina en sangre, es la causa subyacente de esta conjunción y representa, por sí misma, un importante factor de riesgo cardiovascular.⁹

Ferranini y sus colegas siguieron esta idea, coincidieron en afirmar que dicha conjunción está causada por la insensibilidad a la insulina y, pocos años después, acuñaron el término “síndrome de resistencia a la insulina”.⁹

1.2 Definición

El Síndrome Metabólico (SM), conocido también como Síndrome Plurimetabólico, Síndrome de resistencia a la insulina o Síndrome X, es una entidad clínica que aparece con amplias variaciones fenotípicas, en personas con una predisposición endógena, determinada genéticamente y condicionada por factores ambientales. Las primeras descripciones de la asociación existente entre las diversas situaciones clínicas como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y la dislipidemia datan de los años 20 del pasado siglo; sin embargo, fue Reaven quien sugirió en 1988 que estos factores tendían a ocurrir en un mismo individuo en la forma de un síndrome que denominó “X” en el que la resistencia a la insulina constituía el mecanismo fisiopatológico básico.¹⁰

1.3 Diagnóstico

La OMS propone en 1998 criterios de clasificación, según los cuales, para poder hacer el diagnóstico de síndrome metabólico, deben existir al menos uno de los parámetros principales y dos de los restantes.¹⁰ (Tabla 1)

Tabla 1. Criterios clínicos de síndrome metabólico por OMS.¹⁰

Factor de riesgo	Definición
Resistencia a la insulina	
Definida por uno de los siguientes criterios	
Hiperglucemia en ayunas	Diabetes mellitus tipo 2
Intolerancia a la glucosa	
Más de dos de los siguientes criterios	
Obesidad	Índice de masa corporal (IMC) >30 Kg/m ² y/o índice de cintura-cadera >0.90 en hombres y 0.85 para mujeres.
Hipertensión	>140/>90 mmHg
Microalbuminuria	>20mcg/min.
Triglicéridos altos	>150mg/dL.
Colesterol HDL bajo	< 35mg/dL. en hombres, <39 mg/dL. en mujeres.
Nota: Se hace el diagnóstico de Síndrome Metabólico cuando dos o más criterios están presentes.	

En el 2001 el Panel del Tratamiento del Adulto (ATP III) del Programa Nacional para la Educación en Colesterol (NCEP, por sus siglas en inglés) estableció los criterios de diagnóstico para el SM que representan un esfuerzo de reconocer la importancia de acción en la resistencia a la insulina, y sus consecuencias en el incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular (Tabla 2).¹⁰

Aunque ambos criterios de diagnóstico miden de forma indirecta, lo que se considera la piedra angular en el desarrollo del SM (es decir, la resistencia a la insulina), su capacidad para realizar el diagnóstico en distintas poblaciones varía considerablemente, por lo que hasta el momento los datos publicados en torno a la prevalencia del SM suelen ser confusos.¹¹

Tabla 2. Criterios clínicos del síndrome metabólico por ATP III.¹⁰

Factor de riesgo	Definición
Obesidad abdominal	Circunferencia de la cintura >102 cm. en hombres y 88 cm. en mujeres
Triglicéridos altos	≥150mg/dL.
Colesterol HDL bajo	< 40mg/dL en hombres y < 50mg/dL en mujeres
Hipertensión arterial	≥ 130/ ≥ 80mmHg
Hiperglucemia en ayunas	≥110mg/dL.

Nota: Se hace el diagnóstico de síndrome metabólico (SM) cuando están presentes tres o mas de los factores de riesgo que se describen.

Otros estudios y exámenes complementarios que hay que realizar son: ¹²

- Historia clínica completa
 - Antecedentes familiares y personales.
 - Hábitos y estilo de vida.
 - Síntomas relacionados con aterosclerosis.
- Exámen físico
 - Perímetro abdominal.
 - Presión arterial, palpar pulsos, auscultar carótidas.
 - Exámen neurológico: reflejos y sensibilidad en DM.
 - Fondo de ojo en DM.
- Hemograma.
- Glicemia, creatinina, ácido úrico, transaminasas.
- Perfil lipídico.
- Hemoglobina glicosilada en diabéticos.
- Parcial de orina.
- ECG.

En México, resulta más fácil utilizar los criterios del NCEP y por ello se sugiere que estos criterios se utilicen para definir este síndrome en estudios epidemiológicos y de investigación clínica.¹³

1.3.1 Descripción de Criterios Clínicos

Antes de centrarse en los componentes individuales que componen los criterios de diagnóstico del SM, algunos comentarios generales sobre las deliberaciones que llevaron a su creación son dignos de notar. Quizás la edición más crucial es que los criterios de diagnóstico no resultaron de un estudio anticipado y no representan el resultado de un proceso basado en

evidencia, pero es una reflexión de las mejores estimaciones de un grupo de expertos.¹⁴

1.3.1.1 Obesidad

La relación de la obesidad con la resistencia a la insulina dificulta la valoración del aporte de cada uno de estos fenómenos con el SM. Desde el punto de vista epidemiológico, la creciente epidemia de obesidad, se ha conectado con el aumento de las ECV y el SM. La obesidad se puede definir como un aumento en el porcentaje de grasa corporal total, por encima de un valor estándar, que refleja a nivel celular un aumento en el número y/o tamaño de los adipocitos. Esta situación es por lo general producto de un desequilibrio.¹⁴

1.3.1.2 Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina (RI) ó Insulinorresistencia es un fenómeno fisiopatológico donde se altera la acción biológica de la insulina en los diferentes tejidos y provoca una hiperinsulinemia compensatoria. Cuando el organismo no puede mantener esta respuesta de hiperinsulinemia, se desarrolla la DM2. Pero en el caso contrario, si la hiperinsulinemia se sostiene, se desarrollan una serie de alteraciones, principalmente de tipo metabólico, que aumentan el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares (ECV).¹⁵ (Tabla 3)

La mayoría de personas con SM tienen evidencia de RI, pero en los diferentes criterios de diagnóstico existentes no está unificada, en algunos es directa, en otros indirecta y en otros no es obligatoria.¹⁵

El método más usado para demostrar resistencia a la insulina, es la medición de insulina en ayunas, que se correlaciona bien con la captación de glucosa corporal total (whole-body glucose uptake), pero puede alterarse por la variabilidad individual en la secreción de insulina. Otras medidas son índices derivados de la insulina en ayunas y la glucosa, como el Homeostasis Model Assessment (HOMA), el Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI) y el Insulin Sensitivity Index (ISI). Estos métodos no se usan mucho en la práctica clínica diaria, y por tanto podrían tener poca reproducibilidad. Se utilizan otros indicadores indirectos de RI como la glicemia basal y la glicemia poscarga de glucosa.¹⁵

Tabla 3. Características de la resistencia a la insulina.¹⁵

Historia familiar de DM2, HTA, ECV.

Síndrome de ovario poliquístico.

Sedentarismo.

Edad Avanzada (> 40 años).

Pertenencia a grupos étnicos susceptibles a DM2 (no caucásicos).

Historia de AGA y/o IC o diabetes gestacional.

Diagnóstico de ECV, HTA, acantosis nigricans, esteatosis hepática no alcohólica.

1.3.1.3 Dislipidemia

Las alteraciones características de los lípidos en pacientes con el SM son: la hipertrigliceridemia (en ayuno y postprandial), la hipoalfalipoproteinemia y el acúmulo de LDL densas y pequeñas que contribuyen a un mayor riesgo aterogénico. A esa tríada de alteraciones se le ha llamado fenotipo dislipídico aterogénico.¹⁶

En lo que se refiere a los lípidos, la resistencia a la insulina favorece un incremento en la producción hepática de VLDL y disminución en la actividad de la lipasa lipoproteica, lo que se traduce en hipertrigliceridemia y a menudo hipoalfalipoproteinemia secundaria, ambas alteraciones muy frecuentes en los pacientes obesos y en aquéllos con DM tipo 2.¹⁶

Las concentraciones altas de insulina observadas en estados de resistencia se asocian con aumento en la síntesis de lipoproteínas hepáticas.¹⁶

Las concentraciones elevadas de ácidos grasos libres potencian este fenómeno. Por el contrario, la insulina ejerce un efecto inhibitorio sobre la síntesis de lipoproteínas en sujetos sanos, por lo que la resistencia a la insulina puede explicar en cierta medida la mayor producción de VLDL por el hígado. Los sujetos con resistencia a la insulina tienen alta prevalencia del patrón de distribución de las LDL tipo B, es decir con acumulación de las subclases más aterogénicas y con mayor tiempo de circulación en el plasma.¹⁶

1.3.1.4 Hipertensión Arterial

Acorde a la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas, se ha demostrado que la hipertensión arterial afecta al 30% de la población adulta y en una tercera parte se asocia al síndrome de resistencia a la insulina. Es más común en hombres (34% vs 26%) y en pacientes con diabetes y obesidad.¹⁶

Durante los últimos 20 años se ha discutido si la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia o ambas son factores etiopatogénicos importantes en el desarrollo de la hipertensión arterial sistémica. Desde hace muchos años se reconoce que la hipertensión es muy frecuente en el obeso, en el paciente diabético y en aquél con otras entidades asociadas al síndrome metabólico. También se sabe que la reducción de peso y el ejercicio se acompañan de mayor sensibilidad a la acción de la insulina y de descenso en las cifras de presión arterial. Se conocen mecanismos a través de los cuales la hiperinsulinemia podría favorecer la presentación de hipertensión arterial sistémica:¹⁶

- a) Puede promover la retención renal de sodio por un aumento en su reabsorción en el túbulo proximal, donde se identifican receptores insulínicos.
- b) Favorece la activación del sistema nervioso simpático, con aumento de los niveles de catecolaminas y de la reactividad vascular.

También se sugiere que la resistencia a la insulina puede propiciar hipertensión arterial sistémica por una acción a nivel celular que incrementa la respuesta del músculo liso a las aminas precursoras como noradrenalina y Angiotensina II.¹⁶

Así, la insulina no parece ser causa directa de la hipertensión en el síndrome metabólico. La insulina aumenta la producción de óxido nítrico en el endotelio sensible a su efecto; la resistencia a la insulina se acompaña de ausencia o disminución en la liberación de este mediador de vasodilatación dependiente de endotelio.¹⁶

1.3.1.5 Alteración en la Tolerancia a la Glucosa

Los defectos de la acción de la insulina provocan incapacidad de la hormona para suprimir la producción de glucosa por el hígado y el riñón, además de alteraciones en el metabolismo de la glucosa en tejidos sensibles a la insulina.¹⁷

En las células pancreáticas, la RI es secundaria a la modificación de las señales de secreción de insulina por los ácidos grasos. Aunque los AGL pueden estimular la secreción de insulina, si su concentración es excesiva pueden provocar disminución de la secreción de insulina por diversos mecanismos lipotóxicos y favorecer la diabetes.¹⁷

1.4 Consideraciones Epidemiológicas

Probablemente, los resultados más llamativos prevalencia de SM sean los de la Tercera Encuesta Nacional de Salud Americana (NHANES III), además de haber sido el estudio pionero en advertir de la alarmante prevalencia de esta entidad. Para esta encuesta se seleccionó aleatoriamente a americanos no institucionalizados con edades

comprendidas entre los 20 y 89 años, y se incluyó finalmente a más de 8.800 sujetos.¹⁸

La prevalencia global de SM fue del 24%, ligeramente superior en los varones (el 24 frente al 23,4%). Aparte de relevantes diferencias interraciales, este estudio demostró que la prevalencia de SM aumenta de forma paralela con la edad y supera el 40% en los mayores de 60 años. Además, los sujetos que tenían SM mostraban mayor prevalencia de cardiopatía isquémica que los diagnosticados de diabetes mellitus (DM) sin SM (el 13,9 frente al 7,5%; $p < 0,001$), pero mucho menor que la de los que presentaban ambas entidades (19,2%).¹⁸

Análisis subsiguientes del NHANES III han demostrado que el SM se asocia independientemente con los accidentes cerebrovasculares, la microalbuminuria o la insuficiencia renal. Un análisis muy revelador fue el de 1.960 adolescentes con edades comprendidas entre los 12 y 19 años con criterios de SM adaptados para estas edades. En esta muestra se encontró que dos tercios de la población presentaban algún criterio diagnóstico de SM y que la obesidad abdominal o la glucemia basal alterada estaban presentes en cerca del 30%. La prevalencia de SM fue del 9,2% en la muestra, pero en los individuos con un índice de masa corporal superior al percentil 85, la prevalencia superaba el 31%.¹⁹

1.4.1 Epidemiología en México

La epidemiología del SM en México según Aguilar-Salinas y cols.¹⁷ es de 13.6% utilizando los criterios de la OMS, y de 26.6% con los criterios del NCEP III, lo cual es alta a nivel mundial.²⁰

La prevalencia de la enfermedad, con el criterio del NCEP, fué estimada en la Encuesta Nacional de Salud de los Estados Unidos. La prevalencia ajustada por edad fue de 24%. La alteración es mas frecuente en los hombres (24.2 vs. 23.5%) y en los mexico-americanos (31.9 vs. 23.8% en los caucásicos). La prevalencia aumenta con la edad variando desde 5 a 50% entre los 20 y 70 años.²⁰

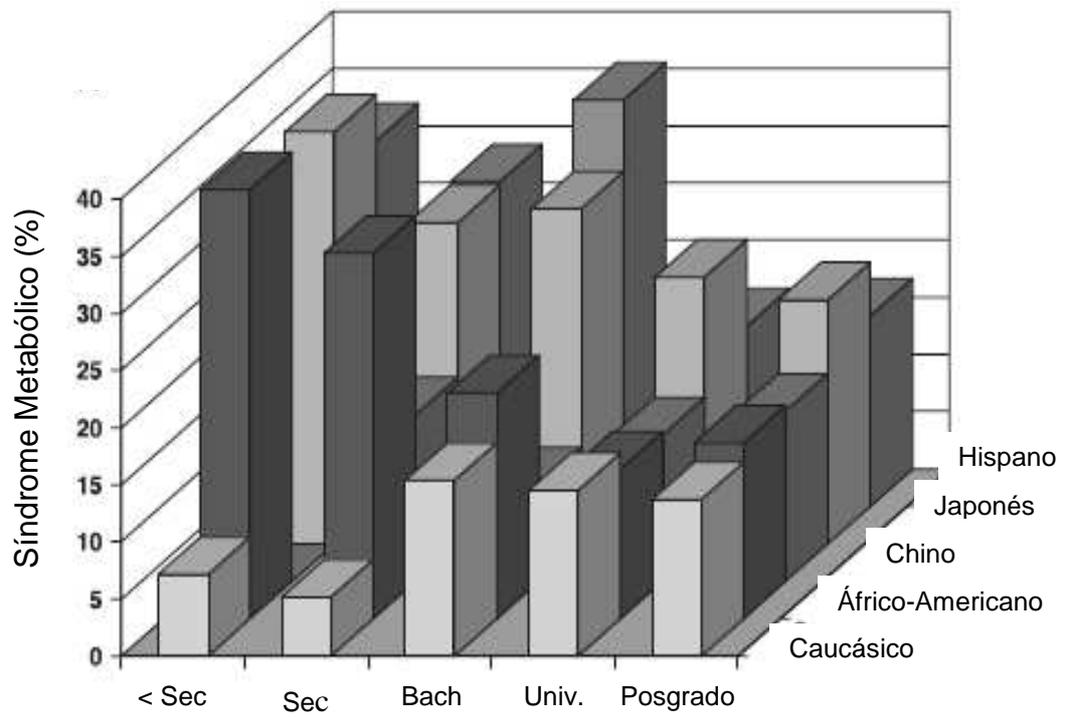


Figura 1. Prevalencia del Síndrome Metabólico según grado académico y raza.¹⁹

2. MICROALBUMINURIA

2.1 Definición

Harry Keen, diabetólogo y epidemiólogo inglés, fue el primero en estudiar la excreción urinaria de albúmina en el decenio de 1960.²¹

En el año de 1982, en el Guy's Hospital de Londres se introdujo el concepto de microalbuminuria. Se define como la excreción urinaria persistente de albumina entre 30 y 300 mg/día (20 a 200 µg/min) que no puede ser detectada por métodos convencionales de diagnóstico.²²

Originalmente la microalbuminuria fue definida en diabetes como una excreción de albúmina en orina por minuto en una recolección de orina de 24 horas entre los rangos de 200 a 200 µg/min, o una excreción de albúmina de 15 a 150 µg/min en una muestra de orina recogida durante la noche. En pacientes sin diabetes, la excreción de albúmina en la orina es mucho más baja que los niveles vistos en diabetes. Sin embargo, recientes estudios han modificado la definición original de microalbuminuria cuando se busca definir el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular o muerte.²³

El término puede ser confuso, debido a que no refleja una albúmina “pequeña” de tamaño, pero se refiere a pequeñas cantidades de la molécula. Un mejor término podría ser hiperalbuminuria. La definición de microalbuminuria es complicada por tres factores: Diferentes técnicas de muestreo (incluyendo correcciones subsecuentes para muestras error), diferentes técnicas de detección de albúmina, y diferencias en los rangos de albúmina.²⁴

2.2 Valores de Referencia

En los pacientes sanos la excreción normal de microalbuminuria varía de 1.5 a 20µg/min (media de 6.5µg/min). En los pacientes con concentraciones alteradas se estima un incremento de 25 µg/min. al año (Tabla 4).²⁵

La existencia de fiebre, la realización de ejercicio físico intenso, así como la descompensación de la propia patología de base, pueden ocasionar una elevación de MAU. La determinación de microalbuminuria no está indicada a situaciones clínicas distintas a la nefropatía diabética e hipertensión arterial (Tabla 5).²⁶

Tabla 4. Valores de Referencia.²⁶

Condición	Normal
Concentración de albúmina en orina de la primera micción matinal (mg/dL.)	0 – 1.9
Excreción de albúmina en orina de 24 h (mg/24 h).	0 – 30
Índice albúmina/creatinina (mg/g)	0 – 20

Tabla 5. Causas de elevación de la excreción urinaria de albúmina distinta a la nefropatía diabética e hipertensión.²⁶

Causas de elevación de MAU	
Fisiológicos	<ul style="list-style-type: none">▪ Ejercicio▪ Dieta hiperproteica▪ Embarazo
Genitourinarios	<ul style="list-style-type: none">▪ Hematuria▪ Infección urinaria▪ Contaminación por flujo vaginal▪ Menstruación
Patología de base	<ul style="list-style-type: none">▪ Descompensación aguda de la diabetes▪ Insuficiencia cardiaca congestiva

2.3 Utilidad Clínica

La presencia de microalbuminuria en orina es un claro marcador de riesgo hacia la progresión de las complicaciones de la enfermedad renal en personas con diabetes tipo 1, especialmente las nefropatías, aunque existen estudios que además lo relacionan con las enfermedades cardiovasculares y con las retinopatías. También es un marcador de disfunción endotelial, injuria vascular y considerada un factor de riesgo independiente de morbimortalidad cardiovascular.²⁷

2.3.1 Diagnóstico De Enfermedades Asociadas a Diabetes Mellitus

La detección de microalbuminuria es un factor predictivo de daño renal, tanto en pacientes con diabetes mellitus tipo I o insulino dependientes como en pacientes con diabetes mellitus tipo II o no insulino dependientes. La detección temprana del daño renal en estos sujetos ofrece la oportunidad de intervención terapéutica con el fin de evitar la progresión hacia la insuficiencia renal crónica.²⁸

Morgensen, registró la cifra de mortalidad de pacientes con diabetes mellitus con base en valores de microalbuminuria. Encontró que con cifras de hasta 14µg/mL de microalbuminuria, la mortalidad a nueve y medio años fue de 37%. Con microalbuminuria de 16 a 29µg/mL, la mortalidad a nueve años y medio fue de 76%.²⁸

A su vez la microalbuminuria resulta un buen predictor del desarrollo de nefropatía diabética en diabéticos insulino y no insulino dependientes y se han hecho recomendaciones para su monitoreo y tratamiento. La nefropatía

diabética se presenta en aproximadamente un 35% de los pacientes con diabetes mellitus insulino dependiente, y entre un 15 y 60% de los pacientes no insulino dependientes.²⁹

El mecanismo responsable de la proteinuria en la diabetes parece no estar totalmente esclarecido; parecen estar implicados varios factores tales como: alteraciones hemodinámicas sistémicas y locales, control metabólico, hormonas contrarreguladoras y alteraciones de la pared capilar y membrana basal glomerular. Numerosos investigadores han dirigido sus esfuerzos a tratar de detener o retardar la progresión de la nefropatía diabética, ya sea actuando directamente sobre el riñón o influyendo sobre otros factores que la agravan.²⁹

2.3.2. Microalbuminuria en Hipertensión Arterial

Diversos estudios han encontrado que existe una relación entre hipertensión arterial (HTA) y el aumento de albúmina en orina. En los pacientes hipertensos, la presencia de albúmina en orina se relaciona con cifras mas elevadas de tensión arterial, hipertrofia ventricular izquierda y con un mayor riesgo de padecer eventos cardiovasculares.²⁹

El mecanismo por el cual se produce esta situación no está claramente dilucidado, pero se presume que el aumento en la excreción de albúmina se puede deber a cambios en la permeabilidad ó reabsorción tubular de la albúmina, cambios hemodinámicos, lesiones del glomérulo o disfunción endotelial, que se den en estos pacientes.²⁹

La microalbuminuria se encuentra frecuentemente en pacientes con hipertensión esencial (se refiere a la presión arterial alta sin causa

identificable), es un factor predictivo independiente no sólo de la lesión renal, sino también de mayor riesgo cardiovascular. Se ha comprobado que el aumento de la excreción urinaria de albúmina (EUA) se correlaciona con la masa del ventrículo izquierdo (VI) y que se asocia con una mayor prevalencia de hipertrofia del miocardio. Además, en un estudio reciente se demostró que en pacientes hipertensos con microalbuminuria se observaba un deterioro preclínico de la función sistólica del VI mayor que el de los pacientes sin microalbuminuria.³⁰

Actualmente, se están discutiendo, al menos, dos mecanismos relacionados con el aumento de la EUA en pacientes hipertensos. Primero, hay una transmisión funcional de la presión arterial (PA) elevada a los glomérulos y un aumento de la permeabilidad de la membrana basal glomerular. La existencia del componente funcional se confirma al observar que la reducción farmacológica de la PA origina un descenso de la EUA. Segundo, parece haber alteraciones estructurales que aparecen en la enfermedad de larga duración.³¹

2.4 Epidemiología

La microalbuminuria es común en la población en general con una prevalencia del 7.2%.³²

Las variaciones en la prevalencia de la microalbuminuria pueden ser atribuidas a diferencias en la población de estudio, así como en diferencias de la edad, raza, presión arterial o los niveles de funcionamiento renal, así como las técnicas utilizadas para su cuantificación.³³

La prevalencia de microalbuminuria en pacientes con diabetes tipo II está estimada en alrededor del 20% y cerca del 30% en pacientes mayores de 55 años.³³

En pacientes no diabéticos con hipertensión esencial, la prevalencia de microalbuminuria varía del 5 al 40%.³³

2.5 Tratamiento

La excreción de albúmina puede reducirse y prevenirse la proteinuria franca por medio de una reducción agresiva de la presión sanguínea. La National Kidney Foundation recomienda que los niveles de presión sanguínea pueden mantenerse constantes o por debajo de los 130/80 mmHg en cualquier persona con diabetes o presencia de enfermedad renal. Esto debe hacerse con agentes antihipertensivos que eviten el aumento de microalbuminuria y por tanto, el desarrollo de proteinuria, como los inhibidores de la ACE y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina (BRS).³⁴

La importancia de su determinación y tratamiento se relaciona con la mortalidad ocasionada, principalmente, por episodios cardiovasculares y aumenta cuando se agregan otros factores, como: hipertensión, DM, sexo femenino, edad y sobrepeso.³⁵

2.6 Métodos de Detección

En los años 60's se desarrollaron métodos analíticos con sensibilidad suficiente para medir albúmina urinaria en bajas concentraciones. Ello permitió la detección temprana en estudios subclínicos de excreción urinaria aumentada de albúmina como indicativo de cambios precoces en el riñón, ya que ésta constituye el principal componente de las proteínas excretadas por el mismo.³⁶

2.6.1. Obtención de la muestra

La muestra más sencilla para la determinación de microalbuminuria es la orina de la primera micción de la mañana. La excreción de albúmina es variable a lo largo de 24 horas, con un aumento significativo durante el día respecto a la noche, fundamentalmente debido a las variaciones de la presión arterial. Ésta elevada variabilidad biológica intraindividual hace necesario la utilización de otros especímenes como la orina de 24 h, para confirmar el diagnóstico de nefropatía.²⁹

2.6.1.1 Orina de 24 horas

La determinación en orina de 24 h es útil para corregir la variabilidad biológica, ya que se compensa la desigual excreción de albúmina durante el día.²⁹

2.6.1.2 Orina de la primera micción matinal

Los resultados de la concentración de albúmina (mg/dL) hallados en la orina de la primera micción matinal, son comparables a los de la orina de 24 horas. La utilización de esta muestra cuenta con la ventaja de su facilidad de recogida.²⁹

2.6.1.3 Orina en horario controlado

La recogida de la muestra, más sencilla que en el caso de la orina de 24 horas, se realiza en horario nocturno durante un período controlado de tiempo. No existe buena correlación entre los resultados obtenidos en estos dos tipos de muestra, por lo que no se recomienda su utilización.²⁹

2.6.2. Tira Reactiva

El aumento de la expulsión de proteínas es el primer indicio clínico de la existencia de una nefropatía diabética. Sin embargo, la tira reactiva es un marcador relativamente insensible para detectar la proteinuria, ya que no da un valor positivo hasta que la expulsión de proteínas no sobrepasa el margen de 300 a 500 mg/dL (el límite superior de lo considerado normal es menos de 150 mg y la mayoría de los individuos expulsan menos de 100 mg). El empleo de una prueba específica para la albúmina es una técnica mucho más sensible.³⁴

La reacción de detección (Figura 2) se basa en el denominado “error proteico” de los indicadores. La zona de la prueba de proteínas contiene una mezcla de tampón y un indicador sometido a un cambio de color de amarillo a verde en presencia de la proteína, aunque el pH se mantenga constante.³⁷

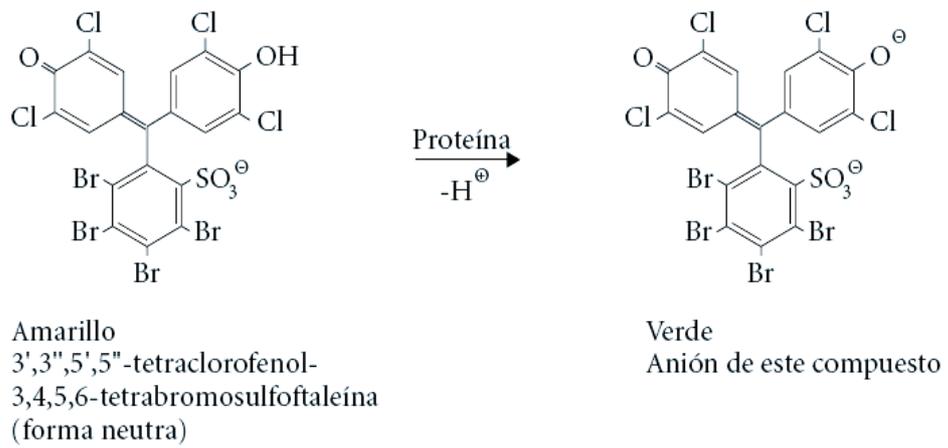


Figura 2. Principio de la reacción de albúmina en orina por la tira reactiva.³⁷

2.6.2.1 Micral Test

La tira reactiva Micral-Test (Fig. 3) permite la detección específica de albúmina humana en orina mediante una combinación de procesos cromatográficos e inmunológicos. La albúmina humana migra de un depósito de líquido a una capa de guata con conjugado donde, en una reacción inmunológica, se une específicamente a un conjugado soluble de anticuerpo-oro. El complejo antígeno-anticuerpo resultante migra al campo de reacción verdadero.³⁷

El exceso del conjugado de anticuerpo-oro es interceptado por albúmina inmovilizada en una zona de captura, de forma que al campo de detección sólo llegan las moléculas de conjugado cargadas con la albúmina de la orina. Dependiendo de la concentración de albúmina, el campo de detección toma un color que va del blanco al rojo.³⁷

Basándose en la reacción inmunológica, Micral-Test mide específicamente la albúmina humana. Las reacciones cruzadas con otras proteínas humanas como IgG, IgA, leucocitos y eritrocitos son inferiores a 0,5%.³⁷

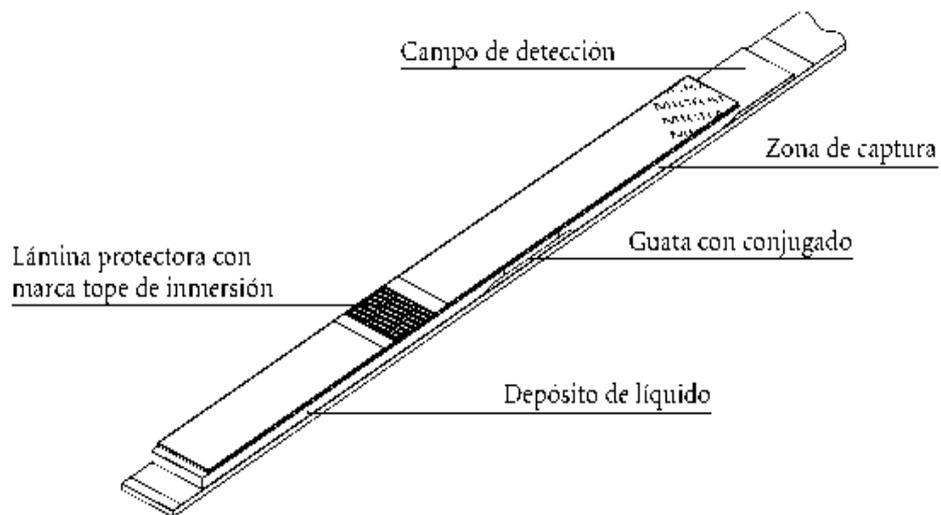


Figura 3. Estructura de la tira reactiva Micral Test.³⁷

2.6.2.2 ImmunoDip

Esta prueba determina la concentración de albúmina urinaria en un dispositivo de flujo lateral que contiene anticuerpos monoclonales específicos contra la albúmina humana. Dentro del dispositivo se encuentran un conjugado de anticuerpos marcados así como antígenos y anticuerpos inmovilizados.³⁸

La albúmina presente en la orina se fija a las partículas de látex coloridas de azul presentes en la tira. Esta fijación es producida por las moléculas de anticuerpos unidas a las partículas. Estas partículas y la muestra de orina se mezclan cuando la tira se sumerge en la orina. Estas son trasladadas hacia la parte superior de la tira por una acción de captura.³⁸

Este método también incorpora características de automuestreo y autorregulación de tiempo para reducir los errores por el usuario.³⁸

2.6.3 Índice Albúmina/Creatinina

Recientemente se ha recomendado el empleo del índice albúmina/creatinina como estrategia de búsqueda de microalbuminuria preferente en todos los pacientes diabéticos. No obstante, existen 2 importantes salvedades que deben considerarse para mantener la fiabilidad de esta prueba.³⁴

La Asociación Americana de Diabetes y el National Kidney Foundation definen microalbuminuria como un Índice Albúmina/Creatinina entre 30 y 300 $\mu\text{g}/\text{mg}$, tanto en hombres como en mujeres. Estas guías no toman en cuenta

las diferencias en la excreción de creatinina en diferentes sexos, y diversos investigadores han defendido puntos de referencia para el índice Albúmina/Creatinina específicos para cada sexo para definir la microalbuminuria.³⁹

Empleando tiras reactivas, el equipo Clinitek 50 realiza la determinación simultánea, en muestras de orina, de microalbúmina y creatinina, y determina también la relación o índice albúmina/creatinina.⁴⁰

2.6.4 Electroforesis

Las metodologías disponibles para el análisis cualitativo de las proteínas en orina, en el laboratorio clínico, tienen como fundamento la separación de las mismas de acuerdo a la carga o al peso molecular.⁴¹

En primera instancia, el fraccionamiento electroforético en función de la carga se realiza en acetato de celulosa o en soporte de azarosa, denominado uroproteinograma electroforético (URO) y es de utilidad para la clasificación de las proteinurias en glomerulares, tubulares y por sobrecarga. En estas últimas se requiere identificar adicionalmente las proteínas mediante electroinmunofijación (EIF). El método de separación electroforética de las proteínas por peso molecular se efectúa en SDS-PAGE. La sensibilidad de estas técnicas, URO y SDS.-PAGE, fue aumentando con el transcurso del tiempo, desde la utilización de colorantes orgánicos hasta la coloración argéntica y áurica.⁴¹

El principio básico de la electroforesis consiste en la migración de las moléculas a través de un gel u otro tipo de matriz de naturaleza porosa, en el cual, por acción de un campo eléctrico, serán separadas de acuerdo a su tamaño o peso molecular.⁴¹

Para controlar el avance de la separación de las moléculas en la matriz y establecer un patrón de fragmentos, las moléculas deberán ser teñidas con diferentes colorantes. Estos pasos facilitan la visualización de las moléculas a manera de simples bandas las cuales serán posteriormente analizadas e interpretadas.⁴²

2.6.5 Control de Calidad en Métodos de Detección

Pese al avance en los conocimientos sobre Control de Calidad, el área de uroanálisis (CCU) continúa con rezago dado los costos de los materiales de control, ya que existen aspectos que pueden influir en los resultados, que no suele considerar el fabricante, a saber: el tiempo en que el control alcanza la temperatura óptima para ser utilizado posterior al almacenamiento, las veces que es necesario intervenir la muestra para homogenizarla, la cantidad mínima a emplear si se requiere optimizar el material de control, etc.⁴³

Para evaluar la precisión y la exactitud existen materiales control que sirven para alertar al analista sobre los cambios en los procedimientos que pueden afectar la calidad del resultado.⁴³

En los análisis de orina se utilizan controles para comprobar que los reactivos, equipos y los métodos sean adecuados. Las soluciones control

deben ser estables, de una naturaleza definida, estandarizadas en su fabricación, deben cumplir con los requisitos de las Normas ISO 15189 (“Laboratorios clínicos- Requisitos particulares para la calidad y la competencia”) y ser lo más parecidas al espécimen analizado, de ahí que los controles urinarios sean de origen humano.⁴³

2.6.5.1 Control de Calidad en Tiras Reactivas

Las tiras reactivas que se emplean para el análisis cualitativo de rutina de orina están sujetas con el tiempo al deterioro y a la contaminación, especialmente cuando no se almacenan o no se manejan adecuadamente. Con objeto de detectar las alteraciones en las tiras reactivas, se debe adoptar algún tipo de control de calidad.⁴⁴

Se puede llevar a cabo un control de calidad diario de las tiras reactivas mediante controles positivos y negativos. Los controles positivos pueden prepararse con las concentraciones mínimas de todos los constituyentes (siendo analizados su presencia en una disolución) que son necesarios para dar resultados positivos.⁴⁴

Las disoluciones de control positivo y negativo deben analizarse cada mañana antes de empezar el uroanálisis, cuando otro técnico se hace cargo del análisis en el mismo día o cuando se abre otro bote de tiras reactivas.⁴⁴

2.6.5.2 Control de Calidad en Electroforesis

La técnica de electroforesis, más que una técnica es un arte. Son necesarios un extremo cuidado y perfección por parte del técnico en los procesos de electroforesis. Debe ejercitarse el cuidado y la paciencia en la aplicación de la muestra.⁴⁴

Las instrucciones relacionadas con la aplicación de la muestra deben seguirse estrictamente. Pequeñas variaciones en las técnicas pueden conducir a errores significativos, además debe evitarse el uso de cantidades excesivas de muestra. La reproducibilidad de la prueba debe comprobarse una vez al mes al menos por cada técnico.⁴⁴

3. COMPARACIÓN ENTRE MÉTODOS DE DETECCIÓN DE MICROALBUMINURIA

Debido a intereses crecientes en el análisis de la albúmina en orina y de la sensibilidad requerida para cuantificar concentraciones; los clínicos y los investigadores están cada vez más interesados en la determinación analítica de la albúmina en orina porque los valores crecientes indican un riesgo de desarrollar enfermedad renal en la fase final y enfermedad cardiovascular entre personas con diabetes.⁴⁵

La determinación de albuminuria primeramente debe ser utilizada como una herramienta de diagnóstico en individuos sin diagnóstico de enfermedad renal crónica. Los beneficios de esta determinación a corto plazo son los de detectar individuos con riesgo de padecer ECV en individuos con diabetes y en individuos sin diabetes. Y se debería de tener todo esto en cuenta para observar los pros y los contras en la búsqueda de albuminuria en la población en general.⁴⁶

En la actualidad, varios métodos basados en anticuerpos son utilizados para medir bajos niveles de albúmina urinaria. Estos métodos incluyen radioinmunoanálisis (RIA), nefelometría, inmunoturbidimétricos, ELISA, entre otros.⁴⁶

3.1 Marcas Comerciales Micral Test e ImmunoDip

Tradicionalmente, la prueba de la tira reactiva fué utilizada para detectar la albúmina en orina. La prueba es semicuantitativa, sin embargo, es insensible para detectar confiablemente concentraciones de la albúmina en los rangos <300mg/dL.⁴⁶

Existe diversidad de tiras reactivas para efectuar análisis de orina (como son Micral Test e ImmunoDip, entre otras) y las pruebas de concordancia y la experiencia clínica revelan que los resultados pueden variar aún procesando muestras duplicadas.⁴⁷

Micral Test está basada en ELISA, la albúmina urinaria combinada con un conjugado soluble antialbúmina-galactosidasa, el cual mueve al sustrato hacia una almohadilla con el conjugado donde la galactosidasa reacciona con rojo de clorofenol-galactosidasa, causando un cambio de color de amarillo a rojo. Las lecturas van desde 10, 20, 50 y 100 mg/L proveyendo una determinación semicuantitativa.⁴⁸

ImmunoDip es una prueba basada en un principio inmunocromatográfico, el cual mide la concentración de albúmina en orina. Contiene un mecanismo con un conjugado de anticuerpos; un antígeno inmovilizador y un anticuerpo inmovilizador. La albúmina presente en la orina es coloreada con un látex azul que se encuentra en esta prueba. Esta prueba también contiene un buffer y un estabilizador de componentes.⁴⁹

3.2 Índice Albúmina/Creatinina

Para la medición del índice albúmina/creatinina se utilizan instrumentos automatizados como es el caso del Clinitek 50, que cuenta con tiras reactivas para albúmina y creatinina específicamente. La reacción para albúmina es colorimétrica; el colorante utilizado es la bis (3,3-di-yodo-4,4-di-hidroxi-5,5-dinitrofenil) ectabromosulfaleina, de gran afinidad por la albúmina. La especificidad por la albúmina se debe a la unión a sitios específicos de la proteína que se expone aun pH bajo.⁵⁰

La prueba para creatinina con este mismo equipo se basa en una actividad peroxidasa del complejo cobre-creatinina que cataliza la reacción dihidroperóxido-diisopropilbenceno y la tetrametilbencidina, el color resultante es cuantificado.⁵⁰

Las guías actuales recomiendan el uso del índice albúmina/creatinina como un método alternativo para desestimar el error inducido en la colección de muestras de orina minutada. Además el índice albúmina/creatinina resulta afectado por la preparación del paciente, la hora o día de la colección de la muestra, tampoco está estandarizado.⁵¹

Considerables diferencias dentro del método han sido reportadas para la medición de albúmina y creatinina, pero esto aún es desconocido debido a que no hay referencias en los procedimientos para la medición de albúmina y no hay referencias en materiales para otros analitos en orina.⁵¹

Los intervalos de referencia para el índice alb/crt no toman en cuenta las grandes diferencias en la excreción de creatinina entre los distintos grupos (por

ejemplo, las diferencias en edad, sexo y raza) o el continuo incremento de riesgo atribuido a la excreción de albúmina.⁵¹

3.3 Electroforesis automatizada

Osicka y Col.⁵² caracterizaron la presencia de albúmina no inmunoreactiva en orina de diabéticos, y demostraron que los inmunoensayos desestimaban la concentración total de microalbuminuria.⁵²

En este estudio Osicka y cols. compararon análisis cuantitativos en la excreción de albúmina urinaria determinada mediante HPLC o albúmina inmunoreactiva determinada mediante RIA o análisis densitométrico, con un análisis de las bandas de las muestras separadas por electroforesis PAGE-SDS. La preparación de la albúmina pura no reactiva inmunoquímicamente también fue analizada para observar si había contaminantes por HPLC, ELISA y electroforesis capilar.⁵²

En este estudio se aislaron muestras de albúmina urinaria colectada de pacientes diabéticos que no es detectada por anticuerpos convencionales generados en contra de la albúmina natural del suero. Así que se nombró a esta molécula “albúmina no reactiva inmunoquímicamente”. La molécula aparece al mismo tiempo de elución que la albúmina bovina en suero (BSA) (Figura 4) debido a que sus tiempos de elución son los mismos que en HPLC en exclusión por tamaño y en electroforesis PAGE.⁵²

Así se demostró que en pacientes diabéticos la progresión a microalbuminuria está acompañada por un incremento en la concentración de albúmina no reactiva inmunoquímicamente.⁵²

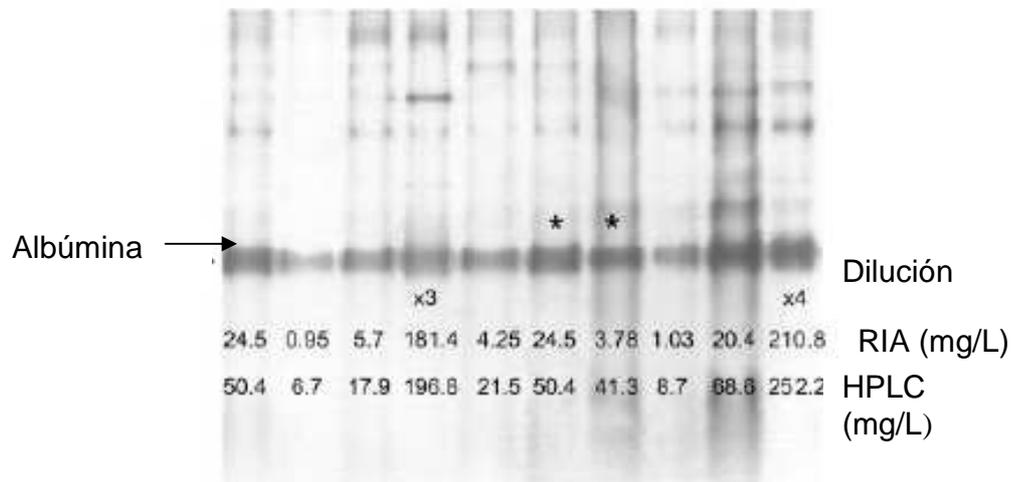


Figura 4. Análisis electroforético PAGE de orina diabética conteniendo varias concentraciones de albúmina inmunoreactiva y albúmina no reactiva inmunoquímicamente.⁵²

Dada la clara asociación de microalbuminuria con injuria vascular la precisa detección de albúmina urinaria es crítica para detectar la enfermedad y monitorear su progresión. Con los actuales ensayos como ELISA, RIA ó HPLC, la presencia de albúmina no inmunoreactiva frecuentemente lleva a una desestimación de la microalbuminuria.⁵³

La exactitud de HPLC, usada para identificar tanto albúmina urinaria reactiva como no inmunoreactiva, es cuestionada debido a que bastantes globulinas urinarias (por ejemplo, α -1-glicoproteína, α -antitripsina, transferrina) interfieren con la detección de albúmina cuando es cuantificada por HPLC en exclusión por tamaño.⁵³

Chan y Cols.⁵³ desarrollaron un ensayo de electroforesis automatizada (acoplada con un chip) como un método alternativo para cuantificar microalbuminuria total. Ellos adaptaron el Experion Pro260 para la cuantificación de albúmina urinaria, adicionando albúmina de pollo (CA, por sus siglas en inglés) como un calibrador interno.⁵³

El sistema automatizado de electroforesis utiliza una tecnología de separación de microfluidos y una detección de la muestra fluorescente. Los resultados de los análisis determinaron que la electroforesis con chip tiene una gran sensibilidad (5mg/L) comparado con los inmunoensayos probados (con un límite de detección de 20mg/L), con una gran detección lineal (Figura 5).⁵³

Además dicho estudio indica que la electroforesis acoplada al chip identifica las formas tanto de albúmina inmunoreactiva como no inmunoreactiva y que las proteínas que no son albúmina (por ejemplo, α -1-glicoproteína, α -antitripsina, transferrina) no interfieren en la cuantificación.⁵³

Es por esto que estudio de Chan y Cols. demostró que la electroforesis acoplada al chip puede ser un método alternativo en la cuantificación de microalbuminuria total, siendo importante la adecuada selección de un calibrador interno para su determinación.⁵³

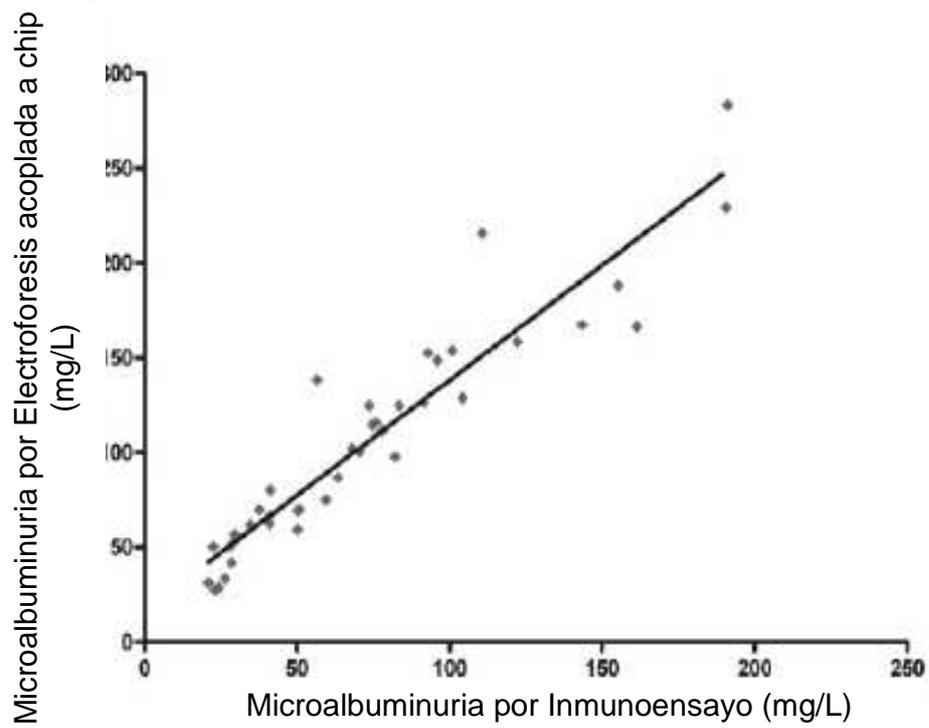


Figura 5. Gráfica comparativa entre métodos de detección de microalbuminuria (Electroforesis automatizada vs. Inmunoensayo).⁵³

Tabla 6. Comparación de Métodos de Detección de Microalbuminuria.⁴⁶⁻⁵²

Método	Micral Test	ImmunoDip	Índice Alb/Crt	Electroforesis automatizada*
Precisión	100%	100%	100%	99%
Exactitud	88%	95%	99%	99%
Sensibilidad	88-95%	98-100%	93%	51%
Linealidad	0-300mg/dL	18-300mg/dL	Alb: 130mg/dL Crt: 20mg/dL	No especificado
Límite de detección	20mg/L	18mg/L	30-300mg/dL	hasta 5mg/L
Límite de cuantificación	1-2500mg/L	1-2500mg/L	1200mg/L	5-300mg/dL
Especificidad	70-90%	96-98%	97%	99%

*Nota: Comparada con Inmunoensayos (RIA)

4. RELACIÓN ENTRE MICROALBUMINURIA Y SÍNDROME METABÓLICO

La microalbuminuria es un indicador temprano de falla renal en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y diabetes tipo 2. También en pacientes diabéticos está asociada con el IRS también conocido como SM.⁵⁴

4.1 En la Población en General

Hoehner y Cols.⁵⁴, realizaron un estudio de 1992 a 1994 en el que las muestras fueron extraídas de clínicas de medicina de reservas indias en EE. UU., en dicho estudio investigaron la asociación entre microalbuminuria e IRS en personas nativo-americanas al que denominaron el proyecto Inter-tribal entre miembros no diabéticos de una población de 2068 nativos americanos.⁵⁴

En la población de nativo-americanos no diabéticos la asociación entre el IRS y microalbuminuria puede ser debido sobre todo a un rasgo de IRS, la HTA. Sin embargo, en hombres, el efecto común de los rasgos del IRS sobre microalbuminuria excedió el de la anomalía metabólica o hemodinámica sola, incluyendo la hipertensión. En mujeres por una parte, parece que la

hipertensión predominante contribuye a la presencia de microalbuminuria porque era el único rasgo asociado perceptiblemente con esta condición.⁵⁴

Las diferencias entre la asociación del IRS y microalbuminuria en hombres y mujeres (Figura 6) puede reflejar la diferencia biológicas entre ambos sexos, y que el IRS imparte fuertes y contradictorias reacciones fisiopatológicas en el cuerpo de hombres comparado con el de mujeres.⁵⁴

Además diversos estudios demuestran que signos de disfunción endotelial temprana, manifestados por microalbuminuria están fuertemente asociados con adiposidad central y se deben considerar en el contexto del SM. Aunque la microalbuminuria se haya asociada a un índice creciente en la depuración de creatinina en los pacientes hipertensos no diabéticos, hay generalmente menos información sobre su asociación con el ISR en personas diabéticas.⁵⁴

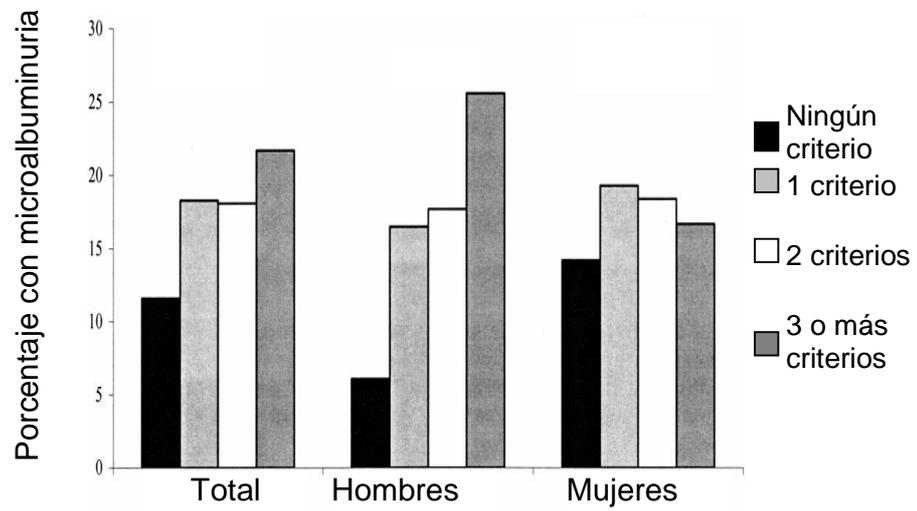


Figura 6. Prevalencia de microalbuminuria entre los participantes por sexo y número de criterios del síndrome de insulinoresistencia.⁵⁴

Chen y Cols.⁵⁵ en el 2004 identificaron una relación fuerte y significativa entre SM, enfermedad de riñón crónica y microalbuminuria. En este estudio el riesgo para la enfermedad de riñón y microalbuminuria crónicas aumentó progresivamente con un número más elevado de componentes del SM. Estas relaciones eran independientes de la edad, sexo, raza o pertinencia étnica, y otros factores de riesgo potenciales para la enfermedad de riñón crónica, tal como, educación, inactividad física y tabaquismo.⁵⁵

Los resultados de Chen son significativos porque se basan en una muestra de 7832 pacientes, en el estudio se observa un porcentaje de personas con enfermedad de riñón crónica y microalbuminuria más alto entre aquellos con SM que en los que no lo padecen.⁵⁵

En la figura 7 se observa una fuerte relación entre microalbuminuria y el número de componentes del SM. Además, las medidas cuidadosas de exposición del estudio y las variables del resultado permitieron la valoración exacta de la asociación. Este estudio es el primer en divulgar una relación fuerte entre el SM, definido por las pautas del ATP III, y el riesgo para la enfermedad de riñón crónica y microalbuminuria.⁵⁵

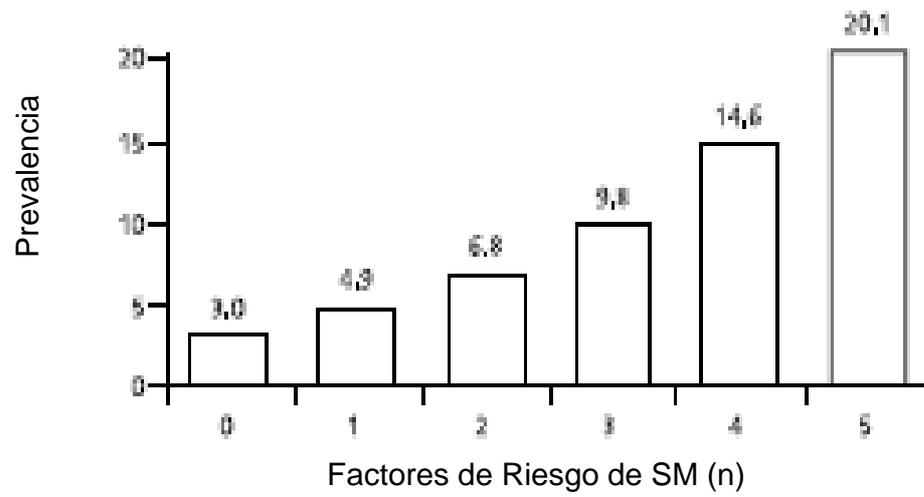


Figura 7. Prevalencia de microalbuminuria por factores de riesgo del SM.⁵⁵

También Hao y Cols.⁵⁶ investigaron la relación entre microalbuminuria y el síndrome metabólico en la población japonesa. En la figura 8 se demuestra el predominio de microalbuminuria por el número de componentes del SM que es mucho más alto que el de macroalbuminuria. En este estudio se mostró una relación positiva y significativa entre el número presente de los componentes y el predominio correspondiente de microalbuminuria.⁵⁶

El aumento de microalbuminuria es significativo incluso en pacientes con 1 ó 2 componentes de síndrome metabólico. Por lo tanto, se sugiere que la intervención para el SM sea iniciada en la primera oportunidad para prevenir la progresión de lesión renal. Particularmente, la alta glucosa del plasma, la tensión arterial alta y la obesidad eran los factores de riesgo principales para microalbuminuria.⁵⁶

En este estudio, el predominio del SM dentro de la población en general era de 16.5%. Este valor es más alto que los de informes anteriores (6.-12.0%) entre la población joven japonesa (edad media menos de 50 años). Se sabe que el predominio del SM aumenta con el envejecimiento. Sin embargo, estos resultados siguen siendo mucho más bajos que los de otros estudios en la población joven en Europa y Estados Unidos, por ejemplo 23.6% en Grecia y 23.1% según el NHANES III.⁵⁶

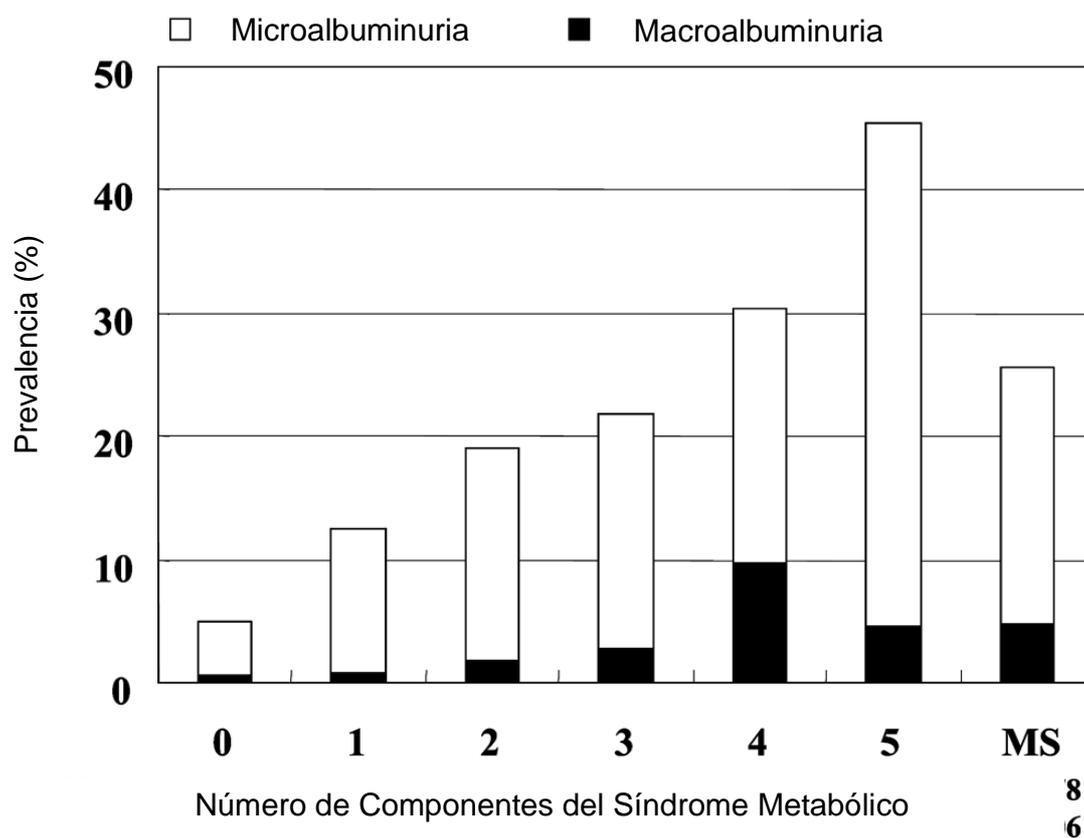


Figura 8. Prevalencia de microalbuminuria acorde al número de componentes del SM.⁵⁶

Aunque esta diferencia se puede haber derivado en parte a las diferencias en las definiciones usadas para el SM, las características étnicas incluyendo patrón dietético y la predisposición genética pudieron tener efecto sobre el SM. Notablemente, la morbosidad y la mortalidad de la población asiática está aumentando en personas con un IMC más bajo con respecto a las de personas de origen caucásico. En la población joven, la obesidad o la dislipidemia, son el componente principal del SM y el predominio de la HTA es menos del 50% en otros estudios.⁵⁶

Por el contrario, en el estudio de Hao y Cols. la tensión arterial alta era el componente más predominante del SM. Las mismas tendencias fueron encontradas entre hombres ó mujeres. Estos resultados indican que la población de mediana edad en Japón, la HTA es probablemente el componente más frecuente del SM.⁵⁶

En un estudio de Okepechi y Cols.⁵⁷ se demostró una relación entre la enfermedad de riñón y el SM, en la población no diabética africana. Este era un estudio transversal en pacientes de origen africano, usando los criterios del ATP III para el diagnóstico del SM y la microalbuminuria fué definida en base a un índice alb/crt de 30-300 mg/mol.⁵⁷

En este exámen se analizaron a 334 pacientes entre el 2005 y el 2006 y la prevalencia del SM y microalbuminuria fué del 33.5 y 19.2% respectivamente. Se observó hasta 4 veces más un incremento en la EUA en pacientes sin criterios de diagnóstico del SM y en aquellos con cuatro o más criterios.⁵⁷

Un aspecto importante de este estudio puede relacionarse con el buen control de la presión arterial en pacientes africanos que sufren más de enfermedad de riñón como resultado de la hipertensión. En un estudio en

Nigeria muestra que la microalbuminuria es observada cerca del 37% de personas recientemente hipertensas, mientras que en otro estudio en Sudáfrica, la prevalencia de microalbuminuria fue relativamente más alta en personas hipertensas de color comparadas con personas de origen caucásico, asiáticos o personas de India.⁵⁷

Esta observación por Okepechi despierta inquietud importante en la salud clínica y pública por los países en vías de desarrollo, en donde el SM y la enfermedad de riñón se están divulgando cada vez con más frecuencia y el impacto económico potencial es enorme.⁵⁷

Klausen y Cols.⁵⁸ en el 2007 realizaron una investigación acerca de la asociación entre microalbuminuria, SM y la función renal deteriorada en la población en general y el impacto que tenía en el desarrollo de enfermedad cardiovascular y su mortalidad.⁵⁸

Se observó una asociación fuerte entre microalbuminuria y SM: del 2% en personas sin ningún criterio de diagnóstico y cerca 18% de personas con 5 criterios de diagnóstico del SM presentaron microalbuminuria. En las figuras 9 y 10 se muestran las asociaciones entre microalbuminuria y SM. Se observa una tendencia fuertemente significativa de una frecuencia más alta de microalbuminuria con el aumento de número de factores de riesgo metabólico.⁵⁸

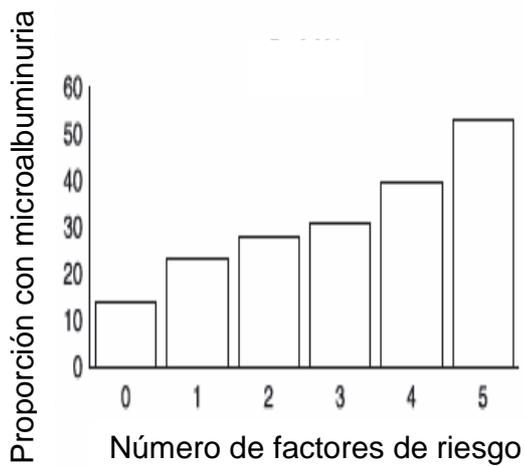


Figura 9. Proporciones de microalbuminuria definidas como una EAU nocturna de $\geq 5 \mu\text{g min}^{-1}$ ($n= 2696$, $P < 0.001$) en grupos con 0-5 factores de riesgo metabólicos.⁵⁸

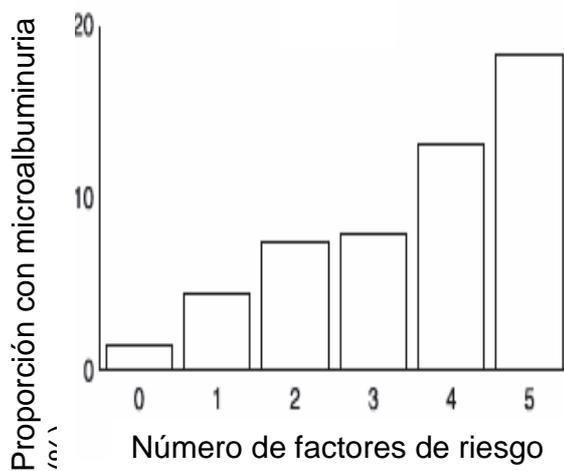


Figura 10. Proporciones de microalbuminuria definidas como una excreción de albumina urinaria (UAE) nocturna de $\geq 15 \mu\text{g min}^{-1}$ ($n= 2696$, $P < 0.001$) en grupos con 0-5 factores de riesgo metabólico.⁵⁸

El estudio de Klausen tiene cinco observaciones importantes: En primer lugar, una asociación fuerte entre microalbuminuria y el SM; en segundo lugar, ninguna asociación entre la función renal levemente deteriorada y el síndrome metabólico, en tercer lugar, el SM se asocia al riesgo creciente de ECV independientemente de la edad y del sexo; en cuarto lugar, la microalbuminuria se asocia al riesgo creciente de muerte y ECV similar al SM, con independencia de presencia concomitante del SM; y en quinto lugar, la función renal levemente deteriorada no se asocia al riesgo creciente de muerte y de ECV con el SM.⁵⁸

El predominio del SM en éste estudio fué de 22.6%, similar al considerado por el NHANES III. Se usaron criterios del ATP III del NCEP para el diagnóstico del SM, el predominio total era del 23.9% y usando los criterios de la OMS era del 25.1%. El predominio del SM puede depender del diseño del estudio, selección de la muestra, país, periodo del estudio, edad y distribuciones de sexo.⁵⁸

En conclusión Klausen y Cols. demostraron que la microalbuminuria confiere un riesgo creciente de muerte y del desarrollo de ECV a un grado similar como el SM. Y sugirieron que la microalbuminuria se incluya como un examen de salud como factor de riesgo cardiovascular además del riesgo metabólico.⁵⁸

4.2 En la Población Diabética

En un estudio realizado en el 2005 por Thorn y Cols.⁵⁹ se estimó el predominio del SM en 2415 pacientes diabéticos finlandeses y se determinó si encontraba asociado a nefropatía diabética o a control glucémico pobre. Además se observó que el predominio del SM era aumentado perceptiblemente en pacientes con la función renal modestamente debilitada.⁵⁹

El predominio del SM definido según los criterios del NCEP era del 38% en hombres y del 40% en mujeres. En estos pacientes, la presencia de tres o más componentes del síndrome metabólico fue asociada a una presencia creciente triple de enfermedad cardíaca coronaria. Por lo menos cuatro de los cinco criterios de diagnóstico fueron observados en el 14% de hombres y en el 13% de mujeres.⁵⁹

Según lo visto en la figura 11, el predominio del síndrome metabólico es más bajo en pacientes con buen control glucémico y una excreción de albúmina urinaria normal (el 24%) y más alta en pacientes con enfermedad renal en fase final y control glucémico pobre (el 83%).⁵⁹

El estudio de Groop y Cols.⁶⁰ proporciona evidencia que la resistencia a la insulina está relacionada con la microalbuminuria en pacientes diabéticos tipo 2. Debido a que se estudiaron 3 grupos distintos de pacientes; se analizaron a 19 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y microalbuminuria, a 33 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y una EUA normal y a 19 pacientes con una EUA normal y una presión arterial normal.⁶⁰

La debilitación en el metabolismo de la glucosa fue confinada al camino no- oxidativo, que refleja sobre todo la formación del glucógeno dentro del músculo esquelético. Además, la combinación de microalbuminuria e hipertensión, fueron asociadas a un agrupamiento de otras anormalidades características de IRS, es decir, la hipertrigliceridemia, colesterol HDL bajo y concentraciones elevadas de la insulina. Estos pacientes también presentaron el defecto mas severo del metabolismo de la glucosa, indicando que la resistencia de insulina podría ser un denominador común para estos disturbios.⁶⁰

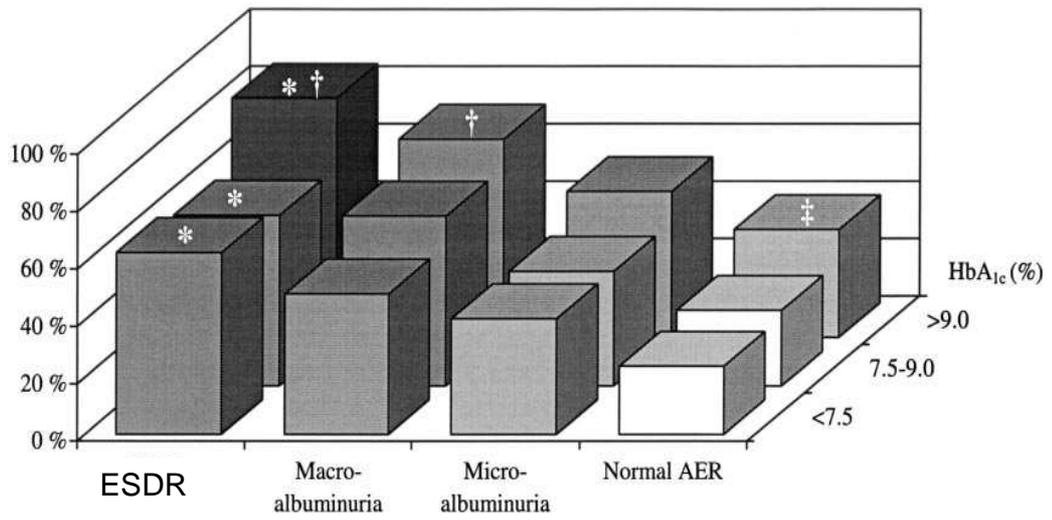


Figura 11. Predominio del síndrome metabólico según control glucémico y de diversas etapas de la albuminuria.⁵⁹

De Cosmo y Cols.⁶¹ demostraron en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 el racimo de anormalidades relacionado con el SM que se asocia a la función reducida del riñón y aumenta el riesgo de ser afectado por ECV. Esta asociación es independiente del sexo, de la duración de la diabetes, del índice alb/crt urinario, y de la nefropatía diabética. En conclusión, en pacientes con diabetes tipo 2, la resistencia a la insulina, y el racimo de anormalidades relacionados con el SM son fuertemente asociados con la disfunción del riñón.⁶¹

En un estudio publicado en el 2008 por Bianchi y Cols.⁶² se investigó la relación entre SM y la nefropatía diabética en una muestra de 1314 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y se analizó su papel como factor de riesgo para desarrollar enfermedad renal más allá de sus componentes específicos.⁶²

Los resultados del estudio de Bianchi han demostrado que en pacientes con diabetes tipo 2, el SM se asocia a un predominio creciente de nefropatía diabética y de la función reducida de riñón, además de que éste es el primer estudio que sugiere que el SM es un factor de riesgo para el daño del riñón en pacientes con DM2 más allá de sus componentes individuales.⁶²

La prevalencia del SM fue del 70% de la población analizada y fue mucho más alta en mujeres que en hombres (83% vs 61%), estos resultados se obtuvieron con algunas limitaciones: primero, la muestra de orina fue recogida en la primera micción matinal. En segundo lugar, el diseño seccionado transversalmente de este estudio no puede aclarar si el SM tiene un papel causal en ECV o es una consecuencia de la función deteriorada del riñón.⁶²

Finalmente los pacientes diabéticos de este estudio eran los que normalmente acudían a una unidad médica, por lo tanto la extrapolación de resultados a la población diabética pudo ser impetuosa. Sin embargo, es

probable que la población sea representativa de la población total de pacientes con diabetes tipo 2.⁶²

En conclusión, el estudio de Bianchi ha revelado una independiente relación entre SM y el cambio renal en pacientes diabéticos tipo 2. La asociación de SM con albuminuria elevada es más fuerte que con la función reducida del riñón, y es independiente de la contribución de los componentes individuales del SM. Finalmente, estudios posteriores a éstos son necesarios para determinar si el SM identifica correctamente un subgrupo de pacientes diabéticos tipo 2 en un particular riesgo elevado para desarrollar las complicaciones cardio-renales.⁶²

4.3 En la Población Diabética e Hipertensa

Palaniappan y cols.⁶³ realizaron un análisis sobre una base poblacional de 5,659 pacientes, encontrando una asociación fuerte y positiva entre microalbuminuria y el SM en mujeres y hombres. La magnitud de esta asociación persistió incluso después de hacer ajustes para la edad y otros componentes del síndrome metabólico. Este estudio sugiere que el predominio de la microalbuminuria es más grande en poblaciones con hipertensión y diabetes.⁶³

En este análisis se demostró un prevalencia total del síndrome metabólico del 19.8% en mujeres y del 17.2% en hombres y la prevalencia de microalbuminuria fué mucho mayor en mujeres que en hombres.⁶³

La microalbuminuria puede reflejar la cronicidad incluso de presión arterial baja y de las elevaciones de la glucosa. Estos resultados refuerzan el concepto que hay una constelación vascular de síntomas asociados a estas anormalidades metabólicas.⁶³

En resumen se encontró que la microalbuminuria estaba altamente asociada al SM (Figura 8), específicamente a la alta glucosa de ayuno y a los componentes de presión arterial. Estos resultados sugieren clínicamente que pueda haber disfunción renal importante asociada al SM.⁶³

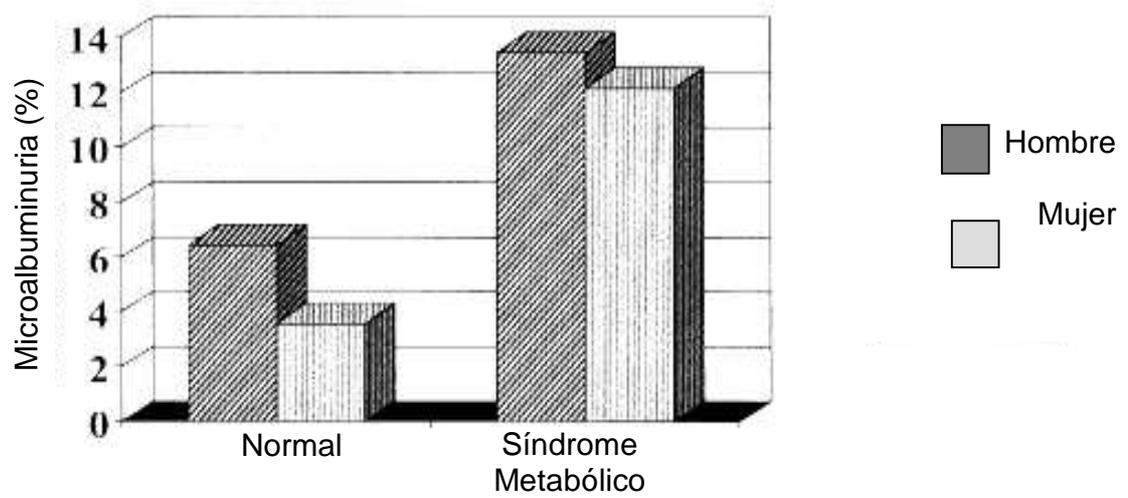


Figura 12. Predominio del microalbuminuria en base al síndrome metabólico.⁶³

Locatelli y Cols.⁶⁴ evaluaron una asociación entre el síndrome metabólico y la disfunción renal en 8814 pacientes. Primero, muchos pacientes con el síndrome metabólico son hipertensos y/o tienen diabetes (es decir, afectado por lo menos un factor de riesgo extensamente sabido para el desarrollo y la progresión de la ECV).⁶⁴

Se ha encontrado una asociación cercana entre el síndrome metabólico y el riesgo para desarrollar daño renal, expresados clínicamente bajo la forma de microalbuminuria y/o ECV. Aunque sea difícil discernir los efectos renales perjudiciales del SM de los de la hipertensión y de los del metabolismo deteriorado de la glucosa, varios datos experimentales y epidemiológicos sugieren que otros aspectos del síndrome (particularmente obesidad) pueden favorecer independientemente el desarrollo de anomalías renales.⁶⁴

A pesar de la asociación cercana entre el síndrome metabólico y el daño renal, es todavía confuso si y en qué medida tratar a pacientes con el síndrome metabólico prevendrá el desarrollo y la progresión de ECV. Dado la naturaleza epidémica del problema, el planeamiento de los ensayos clínicos que apuntan a verificar si tratar los muchos componentes del síndrome metabólico puede prevenir con eficacia la debilitación renal se debe considerar una prioridad de la investigación.⁶⁴

5. CONCLUSIONES

1. El síndrome metabólico es la suma de los más grandes problemas de salud a nivel mundial. Y su prevalencia elevada lo convierte en uno de los principales problemas de salud de México
2. El incremento del número de casos de síndrome metabólico es una de las causas de la expansión de la epidemia mundial de diabetes tipo 2 y de enfermedades cardiovasculares.
3. Los diabéticos con síndrome metabólico tienen mayor prevalencia de microalbuminuria o macroalbuminuria, así como de neuropatía distal respecto a diabéticos sin síndrome metabólico.
4. Además, tanto Microalbuminuria como Síndrome Metabólico son indicadores del desarrollo de mortalidad cardiovascular. Y el aumento de la presión arterial favorece la aparición de microalbuminuria.
5. La evidencia que hay en la bibliografía indica que la detección de microalbuminuria debe ser implementada en individuos con hipertensión y en individuos con incrementado riesgo renal y cardiovascular.

6. La detección de microalbuminuria es de bajo costo, no invasivo, y de fácil implementación en la práctica clínica.
7. En cuanto a sensibilidad el método de electroforesis automatizada es el más indicado para la detección de microalbuminuria.
8. En la mayoría de los estudios realizados en la determinación de microalbuminuria se recomienda el uso del índice albúmina/creatinina sobre el uso de la tira reactiva.
9. La microalbuminuria es un método marcador de síndrome de fuga capilar (reflejo de disfunción endotelial).
10. El alto costo de los controles urinarios, su uso y conservación son los que impiden que los laboratorios implementen un adecuado control de calidad interno.

6. RECOMENDACIONES

- Utilizar uniformemente los criterios para el diagnóstico del Síndrome Metabólico.

- En un futuro hay que realizar una estandarización de valores de referencia para microalbuminuria con Electroforesis automatizada, para permitir así una mejor reproducibilidad de esta técnica y reducir su costo.

- El método de Cociente Albúmina/Creatinina es un buen método de detección para microalbuminuria, reproducible y más sensible que el uso de tira reactiva así que se recomienda su uso por encima de la tira reactiva.

- En base a la literatura revisada, se recomienda la inclusión de detección de microalbuminuria como un indicador de síndrome metabólico con el fin de reducir en un futuro la mortalidad cardiovascular, así como de otras enfermedades asociadas a éste síndrome.

- La Secretaría de Salud Pública podría considerar la detección de Microalbuminuria, como un exámen de rutina en pacientes con uno o más criterios clínicos de Síndrome Metabólico.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Nadal FJ, de la Figuroa von W m, Ravello MR, Aguilera F.T. M, Ramírez V.E y Ramírez AD. **2005**. "Microirbe: Aproximación a la epidemiología de la microalbuminuria en las personas con diabetes e hipertensión de España". Av. Diabetol. Vol.21; 135-141.
2. García BG, González BD, Ibarra A, Pérez LA y Exaire E. **1994**. "Comunicación breve: Un método inmunonefelométrico con rayo láser para la determinación de microalbuminuria". Nefrología. Vol. 14, nº 3; 341-344.
3. Chernecky CC y Berger JB. **1997**. "Pruebas de Laboratorio y Procedimientos Diagnósticos". Ed. Interamericana McGaw-Hill. 2ª edición, 1178 páginas
4. Anderson SC y Cockayne S. **1995**. "Química Clínica". Ed. Interamericana McGraw-Hill. Mexico.762 páginas.
5. Sviridov D, Meilinger B, Drake KS, Hoehn TG. and Hortin LG. **2006**. "Coelution of Other Proteins with Albumin during Size-Exclusion HPLC: Implications for Analysis of Urinary Albumin". Journal of Clinical Chemistry. Vol. 52, nº 3; 389-397.
6. Brinkman W.J, De Zeeuw D, Gansevoort T.R, Kema P.I, de Jong E.P, and Bakker L.J. S. **2007**. "HPLC-Measured Urinary Albumin Improves Prediction of Mortality by Standard Measured Urinary Albumin". [<http://dissertation.ub.rug.nl/FILES/faculties/medicine/2007/j.w.brinkman/c8.pdf>]. (Accesado el 01 de diciembre del 2008.

7. Medcalf A.E, Newman J.D, Gorman G.E and Price P.C. **1990**. "Rapid, Robust method for Measuring Low Concentrations of Albumin in Urine". Journal of Clinical Chemistry. Vol. 36, nº 3; 446-449.
8. Arango A.A JJ. **2005**. "Protección Renal y Microalbuminuria en el Síndrome Metabólico". Acta Médica Colombiana. Vol. 30; 146-149.
9. Crepaldi G. y Maggi S. **2006**. "Síndrome metabólico: contexto histórico". Diabetes Voice. Número especial. Vol. 51; 8-10.
[http://www.diabetesvoice.org/files/attachments/article_408_es.pdf]
(Accesado el 21 de enero del 2009).
10. Rodríguez P. LA, Sánchez LM. y Martínez VL. **2002**. "Síndrome Metabólico: enfoque actual". Revista Cubana de Endocrinología. Vol. 3, nº 3; 238-252.
11. Chávez T. CN., Almeda VP., Motola KD., Sánchez K. y Méndez SN. **2004**. "Artículo de Revisión: Síndrome metabólico: Aspectos fisiopatológicos e importancia epidemiológica". Médica Sur. Vol. 11; nº 3:160-169.
12. Mercado AL. **2005**. "Síndrome Metabólico". I Jornada de Educación Médica Continua. [www.cmqbb.com/SINDROME_METABOLICO-Boletín.pdf]. (Accesado el 14 de noviembre del 2008 a las 14:34 hrs).
13. Ares C.A, Sainz V.B, Marchena A. JC, Soto P. ML, Suárez CM. **2004**. "Diagnóstico del Síndrome Metabólico a través de la vigilancia de la salud". MAPFRE MEDICINA. Vol. 15, nº 4; 266-272.

14. Reaven, MG. **2005**. "The Metabolic Syndrome: Requiescat in Pace". Journal of Clinical Chemistry. Vol. 51, nº 6; 931-938.
15. Pineda A. C., **2008**. "Síndrome Metabólico: definición, historia, criterios". Colombia Médica. Vol. 38, nº 1; 96-106.
16. Lerman G. I, Aguilar-Salinas A. C, Gómez P. JF, Reza A. A, Hernández J. S, Vázquez C. C. y Ruli A. J. **2004**. "El síndrome metabólico: Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, sobre la definición, fisiopatología y diagnóstico. Características del Síndrome Metabólico en México". Revista de Endocrinología. Vol. 12, nº 3; 109-122.
17. Lacastra G. M, Berga M. C, Pascual C. I. y Casasnovas L. A. **2005**. "Síndrome Metabólico: conceptos y fisiopatología". Revista Española de Cardiología Supl. 3; 3D-10D.
18. Cordero A, Alegría E. y León M. **2005**. "Prevalencia del Síndrome Metabólico". Revista Española de Cardiología Supl. Vol. 5; 11D-15D.
19. Scuteri A, Vuga M, Najjart S. S, Metha V, Everson-Rose A. S, Sutton-Tyrrell K, Matthews K. and Lakattat G. E. **2008**. "Metabolism Education eclipses ethnicity in predicting the development of the metabolic syndrome in different ethnic groups in midlife: The Study Women's Health Across the Nation (SWAN)". Diabetes Medicine. Vol. 25; 1390-1399.
20. Aguilar-Salinas A. C, Rojas R, Gómez P. JF, Franco A, Olaiz G, Rull A. J, Sepúlveda J. **2004**. "El síndrome metabólico: un concepto de evolución". Gaceta Médica Mexicana. Vol. 140; nº 24: s41-s48.

21. Díaz G. NA, Rubio G. A, Rodríguez L. L, Chávez R. A, López M. A. **2007**. "Determinación de microalbuminuria en pacientes con síndrome coronario agudo". Med. Interna México. Vol. 23, nº 4: 265-270.
22. Baños P. I. y Mateo B. M. **2004**. "Cribado de la microalbuminuria". JANO. Vol 16, nº 1503: 94-96.
23. Klausen K, Borch J. K, Feldt R. B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, Appleyard M. and Skov J. J. **2004**. "Very Low Levels of Microalbuminuria Are Associated With Increased Risk of Coronary Heart Disease and Death Independently of Renal Function, Hypertension and Diabetes". Circulation. Vol. 110; 32-35.
24. De Zeeuw D, Parving H. H. and Henning H. R. **2006**. "Microalbuminuria as an Early Marker for Cardiovascular Disease". Journal of American Society of Nephrology. Vol. 17: 2100-2105.
25. Carrillo G. EJ, Sánchez I. DA, Cano R. C. y Rotberger J. T. **2007**. "Correlación entre microalbuminuria, grado de estenosis y ateromatosis coronaria en el infarto". Med Int Mex. Vol. 23, nº 5:379-84.
26. Bakris L. G. **1996**. "Microalbuminuria: prognostic implications. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. Vol. 5: 219-223.
27. Halabe B. A. **1999**. "Trabajo de revisión. Microalbuminuria: Utilidad clinica". Anales Médicos. Vol. 44, nº 2: 82-85.

28. Cruz I. E, Valcárcel P. G, Fernández F. A, Cárdenas M, Gacimartín MV, Venta O. RM y Bao CG. **2003**. “Boletín Informativo: Microalbuminuria”. Hospital San Agustín. Vol. 4, nº 3. España.
29. Grandi M. A, Santillo R, Bertolini A, Imperiale D, Braggi R, Colombo S, Selva E, Jessula A, Guasti L. y Venco A. **2001**. “La microalbuminuria como marcador de la disfunción diastólica preclínica en hipertensos esenciales no tratados previamente”. American Journal of Hypertens. Vol. 14; 644-648.
30. Boulatov V, Stenehjem A. y Os I. **2001**. “Asociación entre el cociente albúmina/creatinina y la presión arterial ambulatoria de 24 horas en la hipertensión arterial”. American Journal of Hypertens (Ed. Español). Vol. 3; 378-384.
31. Hillege L. H, Janssen M.T. W, Bak A.A. A, Diercks H.F G, Grobbee E. D, Crijs M.G. JH, Van Gilst H. W, De Zeeuw D. and De Jong E. P. **2001**. “Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity”. Journal of Internal Medicine. Vol. 249; 519-526.
32. Sarafidis A. P. and Bakris L. G. **2006**. “Editorial Review: Microalbuminuria and chronic kidney disease as risk factors for cardiovascular disease”. Journal of Nephrology Dialysis Transplantation. Vol. 21; 2366-2374.
33. Rose D. B. y McCulloch K. D. **2000**. “Microalbuminuria en la Nefropatía Diabética”. Revista Cubana Med. Vol. 39, nº 1: 57-65.

34. Carrillo G. EJ, Sánchez I. DA, Cano R. C. y Rotberg J. T. **2007**. "Correlación entre microalbuminuria y grado de estenosis y ateromatosis coronaria en el infarto". Med Int. Mex. Vol. 23, n° 3; 379-384.
35. Álvarez E. R, Padilla G. de la C. J. y Crespo V. N. **1999**. "Microalbuminuria y su asociación a otros factores pronósticos, en pacientes diabéticos no insulino dependientes tipo 2". Revista Mexicana de Patología Clínica. Vol. 46, n° 4: 249-253.
36. Hohenberger F. E. y Kimling H. **2004**. "Compendio de Urianálisis con tiras reactivas". Roche Diagnostics. [www.roche-diagnostics.com/npt]. (Accesado el 09 de Enero del 2009).
37. www.dclmexico.com/immunodip1.htm [Accesada el 18 de Diciembre del 2008].
38. Mattix J. H, Hsu Y-C, Shaykevich S. and Curhan G. **2002**. "Use of the Albumin/Creatinine Ratio to Detect Microalbuminuria: Implications of Sex and Race. Journal of American Society of Nephrology. Vol. 13; 1034-1039.
39. Fagundo S. R, Venegas N. R, Islas P. FJ, Mastache S. A. **2005**. "Determinación de microalbuminuria como complemento del examen general de orina". Revista Mexicana de Patología Clínica. Vol. 52, n° 2: 80-82.
40. Di Carlo BM, Gomez GA, Madalena BL, Facio LM, Pizzolato AM. y Negri AG. **2007**. "Utilidad de la fosfatasa alcalina urinaria como marcador precoz de lesión tubular renal". Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana" Vol. 41, n° 3:369-377.

41. Yabar V. AC. **2003**. "Manual de Procedimientos para Electroforesis de Proteínas y ADN". Serie Técnica nº. 38. Perú.1-59.
42. Mueller W. P, MacNell LM, Jay SS. y Miller T. D. **1991**. "Interlaboratory Comparison of the Measurement of Albumin in Urine". Journal of Clinical Chemistry. Vol. 37, nº 2: 191-195.
43. Salha V. J, Salazar C. M. y Medina E. M. **2007**. "Reproducibilidad y variabilidad de los controles Liquicheck Uryanalysis Control (Bio-Rad) al evaluar volúmenes diferentes". Bioquímica. Vol. 32, nº2: 49-57.
44. Dharan M. **1982**. "Total quality control in the clinical Laboratory". México. Ed. Reverté. 330 páginas.
45. Mueller W. P, MacNell L. M, Jay S. S. y Miller T. D. **1991**. "Interlaboratory Comparison of the Measurement of Albumin in Urine". Journal of Clinical Chemistry. Vol. 37, nº2: 191-195.
46. De Jong E. P. and Curhan C. G. **2006**. "Screening, Monitoring, and Treatment of Albuminuria: Public Health Perspectives". Journal of American Society of Nephrology. Vol. 17: 2120-2126.
47. Medina .E. M, Salha V. J, Gala T. E, Larrocha G. M. y Medina E. C. **2005**. "Comparación entre las lecturas de Tiras orina Combur10TEST@M y Multistix@ 10SG. Bioquímica. Vol. 30, nº 3: 76-81.
48. Minetti E. E, Cozzi G. M, Granata S. and Guidi E. **1997**. "Accuracy of the urinary albumin titrator stick 'Micral-Test' in kidney-disease patients". Nephrol Dial. Transplant .Vol. 12; 78-80.

49. www.genzymediagnostic.com/pdf/OSMO_Immunodip_790_PI.pdf.
[Accesada el 16 de Enero del 2008].
50. García B. G, González B. D, Ibarra A, Pérez L. A. y Exaire E. J. **1994**.
“Comunicación breve: Un método inmunonefelométrico con rayo láser
para la determinación de microalbuminuria”. Nefrología. Vol. 14, nº 3;
341-344.
51. Miller G. W, Bruns E. D, Hortin L. G, Sandberg S, Aakre M. K,
McQueen J. M, Itoh Y, Lleske C. J, Seccombe W. D, Jones G, Bunk
M. D, Curhan C. G. and Narva S. A. **2009**. “Reviews. Current Issues
in Measurement and Reporting of Urinary Albumin Excretion”. Journal
of Clinical Chemistry. Vol. 55, nº 1; 24-38.
52. Osicka M. T. and Comper D. W. **2004**. “Characterization of
Immunochemically Nonreactive Urinary Albumin”. Journal of Clinical
Chemistry. Vol. 50, nº 12; 2286-2291.
53. Chan TM. O. and Herold D. **2006**. “Chip Electrophoresis as a Method
for Quantifying Total Microalbuminuria”. Journal of Clinical Chemistry.
Vol. 52, nº 11: 2141-2146.
54. Hoehner M. C., Greelund J. K., Rith-Najarian S. Casper L. M. and
McClellan M. W. **2003**. “Association of the Insulin-Resistance
Syndrome and Microalbuminuria among Nondiabetic Native
Americans. The Inter-Tribal Heart Project”. Journal of American
Society of Nephrology. Vol. 13:1626-1636
55. Chen J, Munter P, Hamm L. L, Jones W. D, Batuman V, Fonseca V,
Whelton K. P. and He J. **2004**. “The Metabolic Syndrome and Chronic
Kidney Disease in U. S. Adults”. Ann Intern Med. Vol. 140: 167-174.

56. Hao Z, Konta T, Takasaki S, Abiko H, Tshikawa M, Takahashi T, Ikeda A, Ichikawa K, Kawata S, Kato T. and Kubota I. **2007**. "The Association between Microalbuminuria and Metabolic Syndrome in the General Population in Japan: The Takata Study". The Japanese Society of Internal Medicine. Vol. 16, nº 7: 341-346.
57. Okepechi G. I, Pascoe D. M, Swanepoel R. C, Rayner L. B. **2007**. "Microalbuminuria and the metabolic syndrome in non-diabetic black Africans". Diabetes and Vascular Disease Research. Vol. 4, nº 4: 365-367.
58. Klausen K. P, Parving H. H. and Jensen J. S. **2007**. "The association between metabolic syndrome, microalbuminuria and impaired renal function in the general population: impact on cardiovascular disease and mortality". Journal of Internal Medicine. Vol. 262: 470-478.
59. Thorn M. L, Forsblom C, Fagerudd J, Thomas C. M, Femhol P. K, Saraheimo M. Wadén J, Rönnbak M, Rosengard B. M. **2005**. "Metabolic Syndrome in Type 1 Diabetes". Diabetes Care. Vol. 28: 2019-2024.
60. Groop L, Ekstrand A, Forsblom C, Widon E, Groop P-H, Teppo A-M. y Ericsson J. **1993**. "Insulin resistance, hypertension and microalbuminuria in patients with Type 2 (Non-insulin-dependent) diabetes mellitus". Diabetología. Vol. 36: 642-647.
61. De Cosmo S., Trevisan R, Vedovato M, Vitti R, Santini A. S, Dodesini R. A, Fioreto P. y Trischita V. **2006**. "Insulin Resistance and the Cluster of Abnormalities Related to the Metabolic Syndrome Are

- Associated with Reduced Glomerular Filtration Rate in Patients With Type 2 Diabetes". *Diabetes Care*. Vol. 29, n° 2; 432-434.
62. Bianchi C, Penno G, Daniele G, Russo E, Giovannitti G. M, Del Prato S. and Miccoli R. **2008**. "Original Article: Complications. The metabolic syndrome is related to albuminuria in Type 2 diabetes". Vol. 25: 1412-1418.
63. Palaniappan L, Carnethon M. and Fortmann P. S. **2003**. "Association between Microalbuminuria and the Metabolic Syndrome: NHANES III". *American Journal of Hypertension* Vol. 16: 952-958.
64. Locatelli F, Pozzoni P. and Del Vecchio F. **2006**. "Renal Manifestations in the Metabolic Syndrome". *Journal of the American Society of Nephrology*. Vol. 17: 81-85.