

Proteinuria en el anciano

Nicolás R. Robles¹, Joaquín Álvarez-Gregory², Julio Herrera³, Carlos G. Musso⁴, Juan F. Macías-Núñez⁵

¹ Cátedra de Riesgo Cardiovascular. Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca

² Servicio de Urgencias. Hospital de Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina. Geriátría Clínica. Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca

³ Unidad de Hipertensión Arterial. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

⁴ Servicio de Nefrología. Hospital Italiano de Buenos Aires (Argentina)

⁵ Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca

NefroPlus 2011;4(3):29-34

doi:10.3265/NefroPlus.pre2011.Oct.11202

RESUMEN

Hablamos de proteinuria cuando existe una excreción de proteínas de cualquier tipo superior a 150 mg/día. Se distingue entre microalbuminuria (cuando la excreción urinaria de albúmina está entre 30 y 299 mg/día) y macroalbuminuria (≥ 300 mg/día). La microalbuminuria ha demostrado ser un marcador temprano de la aparición de proteinuria y/o de insuficiencia renal en el paciente diabético. Ha demostrado ser también un marcador sensible e inmediato del sufrimiento renal en otras enfermedades. La microalbuminuria parece ser más frecuente en los pacientes ancianos, incluso en aquellos que no padecen de diabetes mellitus o hipertensión. La capacidad pronóstica de la microalbuminuria no parece desaparecer con la edad. La presencia de macroalbuminuria representa no solamente un aumento del riesgo cardiovascular sino también una amenaza inmediata para la función renal. La proteinuria importante suele ser causada por enfermedades glomerulares, la más frecuente la nefropatía diabética. En consecuencia se impone su remisión inmediata al nefrólogo, después de haber sido cuantificada y confirmada la proteinuria en orina de 24 h. El tratamiento de la proteinuria será etiológico en los casos en que esto sea posible. En la mayor parte de los casos el tratamiento son los bloqueantes del eje renina-angiotensina hasta donde la presión arterial del paciente lo permita.

Palabras clave: Proteinuria. Microalbuminaria. Anciano.

CRITERIOS DE LA REVISIÓN: Se ha realizado una búsqueda bibliográfica de artículos originales y de revisión en Pubmed y EMBASE utilizando como criterios de búsqueda los términos «elderly, proteinuria, albuminuria, microalbuminuria, renal diseases y kidney disease». La obtención de los artículos seleccionados se limitó a los idiomas español, inglés, alemán, italiano y francés.

DEFINICIONES

En condiciones normales, el glomérulo filtra alrededor de 5.000 mg de albúmina al día. De éstos, el 99% es reabsorbido en el túbulo proximal. En el asa ascendente del túbulo de Henle se añaden proteínas de origen tubular, principalmente uromodulina, y la excreción final de proteínas suele ser inferior a 150 mg/día. En estas condiciones, hablamos de *proteinuria* cuando existe una excreción de proteínas de cualquier tipo superior a 150 mg/día. Después de que se dispusiera de métodos de aná-

lisis más sensibles se distingue entre *microalbuminuria* (cuando la excreción urinaria de albúmina está entre 30 y 299 mg/día) y *macroalbuminuria* (si excede los 300 mg/día).

Microalbuminuria

La microalbuminuria ha demostrado ser un heraldo muy temprano de la posible aparición de proteinuria abierta y/o de insuficiencia renal en el paciente diabético. En el paciente con hipertensión arterial (HTA) parece asociarse con una pérdida más rápida de función renal, aunque las evidencias no son tan concluyentes en este caso. Puesto que éstas son las dos causas más frecuentes de entrada en tratamiento renal sustitutivo en nuestro medio, desde hace algunos años¹ es evidente la utilidad de este parámetro.

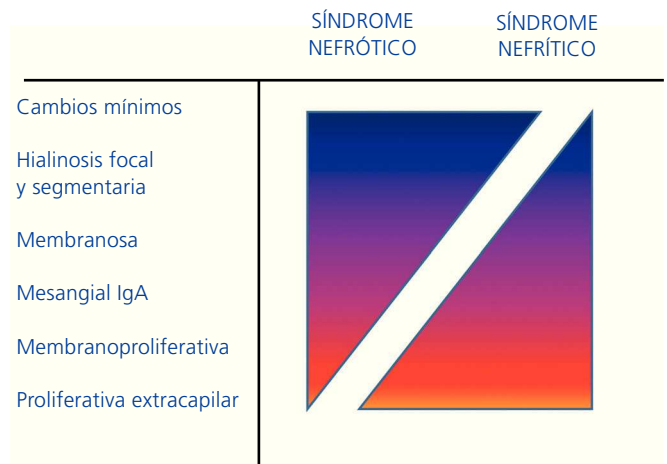
Correspondencia: Nicolás R. Robles Pérez-Monteoliva
Unidad de Hipertensión Arterial. Hospital Infanta Cristina.
Ctra. de Portugal, s/n. 06080 Badajoz.
nroblesp@senefro.org

Ha demostrado ser también un marcador sensible e inmediato del sufrimiento renal, puesto que su intensidad responde a los cambios de la presión arterial^{2,3}. Es más, el VII Séptimo Informe del *Joint National Committee* sobre el diagnóstico y tratamiento de la HTA consideró, por primera vez dentro de estos informes, a la microalbuminuria elevada como un factor de riesgo cardiovascular mayor⁴. Por su parte, la *Guía Clínica sobre el Manejo de la Hipertensión Arterial* publicada conjuntamente por la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Hipertensión en el año 2007 considera que la presencia de microalbuminuria es la expresión de una lesión de órgano diana (en este caso renal) equiparable a la hipertrofia de ventrículo izquierdo o a la existencia de placas de ateroma detectables en la arteria carótida. Es decir, se trata de un punto intermedio de la patología vascular que confiere un riesgo cardiovascular añadido alto o muy alto, con independencia de la edad que tenga el paciente⁵. El interés de la determinación de microalbuminuria en pacientes con presión arterial elevada radica en la capacidad de este parámetro fácilmente medible para pronosticar el riesgo cardiovascular del sujeto⁶. Bigazzi, et al. estudiaron retrospectivamente una muestra de 141 pacientes hipertensos que fueron seguidos durante siete años, y observaron la aparición de episodios cardiovasculares en el 21% de microalbuminúricos y en sólo el 2% de normoalbuminúricos. El estudio de regresión logística confirmó que este factor era el predictor más potente de morbilidad cardiovascular, superior en sensibilidad a las cifras de presión arterial y a los niveles de colesterol sérico⁷. El estudio *MICREX* fue el primero en demostrar en España, de forma retrospectiva, un incremento de un 78% en el riesgo cardiovascular asociado con microalbuminuria en la población hipertensa que no presentaba diabetes mellitus y un aumento del 87% entre los enfermos diabéticos; la edad media de los pacientes que participaron en el estudio era de casi 68 años⁸. La presencia simultánea de microalbuminuria, diabetes mellitus y HTA significaba un incremento del riesgo de enfermedad vascular por encima del 100%.

La excreción urinaria de cantidades suprafisiológicas o patológicas de albúmina parece ser más frecuente en los pacientes ancianos que en el resto de población de menor edad. Este hallazgo probablemente era previsible si tenemos en cuenta que tanto la prevalencia de diabetes mellitus no insulino dependiente como de HTA es progresivamente creciente a medida que avanza la edad. Según el estudio *National Health and Nutrition Examination Survey III* (NHANES III), la prevalencia de microalbuminuria va aumentando progresivamente en la población mayor de 40 años. De esta manera, se duplica por encima de los 70 años (22%) si se compara con el segmento de edad inmediatamente anterior y se triplica cuando se compara respecto a los pacientes menores de 40 años⁹. Este aumento de la prevalencia de microalbuminuria es mayor en los pa-

■ **Figura 1**

Algoritmo diagnóstico basado en la clínica del enfermo



cientes diabéticos (35%) que en los hipertensos y, por supuesto, que en los pacientes que no tienen ni diabetes mellitus ni HTA. Sin embargo, incluso en este último grupo de población (sin patología asociada), la prevalencia de microalbuminuria aumenta con la edad y llega casi al 15% en los mayores de 75 años. Los resultados del estudio *HERMEX* demuestran un patrón similar en la población general española¹⁰.

Dentro de este contexto resulta importante señalar que aproximadamente un 5% de la población comprendida entre los 40 y los 80 años de edad que no presenta diabetes mellitus ni tampoco HTA puede, sin embargo, presentar microalbuminuria en los estudios epidemiológicos que se han realizado y, lo que no es menos importante, se han descrito prevalencias de este problema superiores al 14% en los mayores de 80 años⁴. Es decir, que la presencia de microalbuminuria no debe entenderse dentro de este segmento poblacional como un diagnóstico de HTA y/o diabetes obligatoriamente asociados a ella, aunque estos dos procesos patológicos deberán ser adecuadamente excluidos en el caso de que se detecte excreción elevada de albúmina en un anciano. Pese a todo, es posible que este hallazgo sea un resultado del proceso arteriosclerótico subyacente, puesto que el incremento de la edad parece asociarse con un incremento de los factores inflamatorios y la elevación de parámetros de disfunción vascular en ausencia de enfermedad cardiovascular sintomática¹¹.

Lo que es más importante en el caso de los ancianos, la capacidad pronóstica de la microalbuminuria no parece desaparecer con la edad, y mantiene su valor como indicador de riesgo cardiovascular elevado. De esta manera, Damsgaard, et al. siguieron a una muestra de 216 pacientes de edad

comprendida entre 60 y 74 años en el momento de la inclusión en el estudio, que presentaban excreción de cantidades suprafiológicas de albúmina. Tras un período de seguimiento superior a los cinco años encontraron que la microalbuminuria se asociaba con un incremento de mortalidad de origen cardiovascular hasta tres veces mayor en este segmento poblacional. En estos estudios iniciales no podía distinguirse si la detección de la presencia de microalbuminuria era un predictor por sí mismo o si lo importante era su asociación con otros factores de riesgo cardiovascular como la hipertrigliceridemia, un valor elevado de colesterol LDL (cLDL) o bajo de colesterol HDL (cHDL), la obesidad, la intolerancia hidrocarbonada o el tabaquismo¹².

El tratamiento con fármacos antihipertensivos durante períodos variables de tiempo es capaz de disminuir significativamente la microalbuminuria en el enfermo con HTA esencial, cualquiera que sea la clase terapéutica de fármaco que se haya elegido¹³. Sin embargo, la mayoría de los estudios realizados sugieren que el tratamiento con fármacos inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o de antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA) podría tener un efecto beneficioso antialbuminúrico que sería superior al obtenido con otros fármacos antihipertensivos como los antagonistas del calcio, los bloqueadores beta o los diuréticos y probablemente no se debería exclusivamente al descenso de la presión arterial obtenido¹⁴.

No obstante, para que el tratamiento pueda calificarse como correcto deben considerarse dos condiciones como necesarias: la primera es que se alcance un adecuado control de la presión arterial. En este caso el objetivo de tratamiento no está claro. Un valor inferior a 130/80 mmHg puede ser muy difícil en los pacientes ancianos, especialmente en cuanto se refiere a la reducción de la presión arterial sistólica (PAS), puesto que el aumento de la presión de pulso (PP) es muy frecuente en este segmento de edad. La segunda condición es que, entre los fármacos utilizados para el tratamiento se incluya un fármaco que actúe bloqueando el eje renina-angiotensina-aldosterona sea cual sea la clase de ellos empleada (en el momento actual: IECA, ARA o inhibidor de la renina). Es posible que algunos bloqueantes de los canales del calcio de última generación puedan tener un efecto parecido, pero éste no es generalizable a toda la clase y es preferible administrarlos como segundo escalón si la presión arterial no se controla con bloqueantes del eje renina-angiotensina aldosterona¹⁵.

El *Documento de Consenso sobre la Enfermedad Renal Crónica*¹⁶ publicado en colaboración por la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) y la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria incluye la microalbuminuria entre las causas de remisión a la consulta de nefrología. Según estas normas, la derivación a nefrología se hará teniendo en cuenta el estadio de la enfermedad renal crónica según los esta-

dios definidos por las guías clínicas KDOQI (*Kidney Disease Outcome Quality Index*, elaboradas con el patrocinio de la *National Kidney Foundation* de los Estados Unidos), la edad del paciente, la velocidad de progresión de la insuficiencia renal, el grado de albuminuria y la presencia o aparición de otros signos de alarma. En el caso particular de los pacientes que superen los 70 años de edad aquellos con filtrado glomerular >30 ml/min y albuminuria <300 mg/g pueden ser seguidos en atención primaria sin necesidad de derivación, siempre que se mantenga un adecuado control de la presión arterial y del resto de factores de riesgo vascular.

Cuando la microalbuminuria (incluso en grado inferior a 300 mg/g en la primera orina de la mañana) se incrementa a pesar del tratamiento, ésta puede ser una causa de remisión para estudio a la consulta externa de nefrología. De todas maneras, será conveniente comprobar en todos los casos antes de enviar al enfermo al especialista:

1. Que la presión arterial está adecuadamente controlada (recordamos que el objetivo recomendado de tratamiento que debe alcanzarse es una presión arterial inferior a 130/80 mmHg).
2. Los fármacos bloqueantes del eje renina-angiotensina deberán estar siendo administrados a la máxima dosis posible (al menos dentro de las recomendadas para el tratamiento de la HTA en población general), siempre que la presión arterial del enfermo lo permita.
3. Los fármacos que se estén utilizando deben tener efectividad durante un período cercano (preferiblemente superior) a las 24 horas (un error muy frecuente en la práctica clínica es utilizar enalapril, un IECA, o losartán, un ARA, en administración única matutina o vespertina cuando su vida media es muy corta y exige que se administren dos veces al día para ser completamente efectivos)¹⁷.

La monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) es la única técnica que puede ofrecer una importante información sobre la falta de descenso de la presión arterial nocturna del paciente, una alteración asociada en diversos estudios con la aparición de microalbuminuria y que, por tanto, debería ser considerada siempre en estos casos de posible resistencia al tratamiento en los que no se encuentran otros factores que lo puedan justificar¹⁸.

De todas maneras, no hay evidencias que justifiquen el tratamiento agresivo de la presión arterial en los ancianos microalbuminúricos sin HTA o diabetes mellitus. Incluso en aquellos pacientes de edad avanzada con estas dos enfermedades que presentan microalbuminuria es preciso recordar que la larga evolución hasta el comienzo de la insuficiencia renal puede ser un tiempo que supere la esperanza de vida del enfermo.

Macroalbuminuria

La presencia de macroalbuminuria (lo que clásicamente se ha llamado proteinuria) constituye un problema completamente diferente puesto que representa no sólo un aumento del riesgo cardiovascular sino también una amenaza inmediata para la función renal. La proteinuria importante suele estar causada por enfermedades glomerulares, entre las que la más frecuente hoy día es la nefropatía diabética, pero puede deberse a enfermedades glomerulares primarias, al daño renal secundario a HTA e incluso a la presencia de un riñón único funcional (tabla 1). Según los datos del Registro de Glomerulonefritis de la S.E.N.¹⁹ solamente el 41% de las biopsias en adultos mayores de 65 años corresponden a glomerulo-

nefritis primarias (siendo la causa más frecuente la vasculitis, seguida de la nefropatía membranosa y la amiloidosis), mientras que el 26% corresponden a glomerulonefritis secundarias. La nefropatía túbulo-intersticial aguda es una causa cada vez más frecuente de biopsia renal en los mayores de 65 años y se suele presentar con proteinuria ligeramente superior a 1 g/día casi siempre asociada con fracaso renal agudo. La figura 1 indica un posible algoritmo diagnóstico basado en la clínica.

Existen otras causas que pueden producir proteinuria importante de origen no glomerular que se describen en la tabla 1.

En consecuencia, se impone la remisión inmediata del paciente al nefrólogo, después de haber sido cuantificada y confirmada la proteinuria en orina de 24 horas. Es conveniente determinar proteínas totales y albúmina en orina para orientar el diagnóstico. En casos en los que no se pueda realizar la recogida adecuada de la muestra es posible utilizar el cociente proteinuria/creatinina en muestra de primera hora de la mañana²⁰. La ecografía abdominal puede ayudar a descartar la presencia de una pielonefritis crónica que se haya complicado con una glomerulopatía de hiperfiltración. Los resultados de los estudios inmunológicos (la tabla 2 recoge los utilizados en nuestra consulta) pueden ayudar a orientar el diagnóstico, pero la presencia de proteinuria de rango nefrótico obligará a la realización de biopsia renal. La decisión de realizar una biopsia en proteinurias menores dependerá de la función renal del paciente (la insuficiencia renal sería indicativa de ella) y de la presencia o no de hipalbuminemia importante. En los pacientes diabéticos la biopsia solamente está indicada si no hay lesiones de retinopatía diabética en el fondo de ojo (el 85% de las biopsias muestran otro tipo de enfermedad)²¹ o cuando el estudio inmunológico muestra alguna alteración relacionable.

El tratamiento de la proteinuria será etiológico en los casos que esto sea posible. Evidentemente, habrá que sopesar de manera cuidadosa el beneficio del uso de inmunosupresores

■ Tabla 1

Causas de proteinuria en el anciano

A. PROTEINURIA GLOMERULAR. Mayoritariamente albúmina.

Causas posibles:

- a. Glomerulopatías primarias:
 - Membranosa
 - Hialinosis focal y segmentaria
 - Proliferativa extracapilar
 - Cambios mínimos
 - Membranoproliferativa
 - Mesangial IgA
 - Mesangial IgM
 - Proliferativa endocapilar
- b. Glomerulonefritis secundarias:
 - Nefropatía diabética
 - Nefroangioesclerosis
 - Amiloidosis
 - Lupus eritematoso sistémico
 - Vasculitis
 - Glomerulopatía de hiperfiltración

B. PROTEINURIA TUBULAR. Predominan proteínas tubulares como alfa-1-microglobulina, beta-2-microglobulina o la proteína fijadora del retinol. Es propia de procesos intersticiales agudos o crónicos

C. PROTEINURIA SISTÉMICA. Por proteínas que se encuentran en grandes cantidades en la sangre:

- a. Mioglobinuria (rabdomiólisis)
- b. Hemoglobinuria (defectos enzimáticos de la hemoglobina)
- c. Proteinuria de cadenas ligeras o de Bence-Jones (mieloma, macroglobulinemia)
- d. Lisozimuria (leucemia mielomonocítica)

■ Tabla 2

Estudio inmunológico

ANA y anticuerpos anti-ADN
 ANCA
 Anticuerpos anti-MBG^a
 Marcadores de hepatitis B y C
 Proteína C reactiva
 Factor reumatoide
 Inmunoglobulinas
 Fracciones C3 y C4 del complemento
 Crioglobulinas
 Cadenas ligeras en orina

^aSólo si hay insuficiencia renal.

(cuando estén indicados), con la esperanza de vida del enfermo y los riesgos asociados al tratamiento con fármacos que reducen la actividad del sistema inmunológico.

En la mayor parte de los casos habrá que realizar tratamiento antiproteinúrico con bloqueantes del eje renina-angiotensina hasta donde la presión arterial del paciente lo permita. En los casos en los que la proteinuria sea importante y no haya otro tratamiento posible se puede usar una combinación de fármacos que bloqueen el eje renina-angiotensina (la más habitual es añadir un ARA a un IECA, pero sería posible añadir un inhibidor directo de la renina)^{22,23}. Esta combinación es segura incluso en pacientes con insuficiencia renal siempre que se vigile y combata la posibilidad de una hiperpotasemia²⁴. Como alternativa se han utilizado las megadosis de ARA²⁵. No hay evidencias de que una u otra opción sea más segura o más efectiva que la otra.

Recientemente, se ha publicado que el uso de fármacos agonistas de los receptores de la vitamina D, específicamente paracalcitol, pueden ayudar a reducir la proteinuria por mecanismos conocidos de forma incompleta y que podrían estar relacionados con la producción de renina²⁶. Para el control de la presión arterial es preferible añadir un antagonista del calcio dihidropiridínico a sumar un fármaco diurético puesto que permiten una mejor conservación de la función renal²⁷.

En los pacientes con edemas importantes es fundamental la restricción de líquidos (evitar ingestas superiores a 1.500 ml/día) y la dieta hiposódica. En caso necesario se pueden usar diuréticos (tiazídicos o de asa) para reducir los edemas evitando dosificaciones excesivas que puedan afectar a la función renal del enfermo.

Puntos clave

1. Microalbuminuria es la excreción de pequeñas cantidades de albúmina en orina (<300 mg/día). Se asocia con la diabetes mellitus, lo que indica el riesgo de nefropatía diabética, y con la HTA, como marcador de riesgo cardiovascular. En ausencia de estas enfermedades, no está indicado su tratamiento.
2. Proteinuria es la excreción de >300 mg/día de albúmina o >500 mg/día de proteinuria. Su presencia indica la presencia de enfermedad renal activa. Se recomienda la remisión al nefrólogo tras confirmar la presencia de valores patológicos.
3. El tratamiento fisiopatológico más efectivo de este trastorno es el control de la presión arterial con un objetivo de presión arterial cercano a 130/80 mmHg.
4. Los fármacos de elección son los agentes bloqueantes del eje renina-angiotensina (IECA, ARA e inhibidores directos de la renina).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Comité de Registro de la S.E.N. y Registros Autonómicos. Informe de diálisis y trasplante de la Sociedad Española de Nefrología y Registros Autonómicos correspondiente al año 1999. *Nefrología* 2001;21:246-52.
2. Hornych A, Marre M, Mimran A, Chaignon A, Asmar R, Fauvel JP. Micro-albuminurie dans l'hypertension artérielle: Mesure, variations, interprétations, recommandations. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000;93:1304-8.
3. Rosa TT, Palatini P. Clinical value of microalbuminuria in hypertension. *J Hypertens* 2000;18:645-54.
4. The Seventh Report of Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560-72.
5. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
6. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulindependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997;157:1413-8.
7. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1325-33.
8. Robles NR, Mena C, Velasco J, Angulo E, Garrote T, García Gallego F, en representación de los investigadores del estudio MICREX

- Riesgo cardiovascular asociado a microalbuminuria en pacientes diabéticos y en pacientes con hipertensión arterial. *Med Clin (Barc)* 2008;130:206-9.
9. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, Briggs JP, Eggers PW, Lacher DA, et al. Chronic Kidney Disease Awareness, Prevalence, and Trends among U.S. Adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:180-9.
 10. Félix-Redondo F, Fernández-Berges D, Robles N, Pérez J, Zaro M, Lozano L, et al. Prevalence of abnormal urinary albumin excretion in the general population of south-western Europe. The HERMEX Study. Oslo: XX European Meeting on Hypertension, June 2010.
 11. Páramo JA, Orbe J, Beloqui O, Colina I, Benito A, Rodríguez J, et al. Asociación de marcadores inflamatorios y aterosclerosis subclínica en relación con la edad en sujetos sin enfermedad cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 2008;131:361-5.
 12. Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, Mogensen CE. Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *Br Med J* 1990;300:297-300.
 13. Agrawal B, Wolf K, Berger A, Luft FC. Effect of antihypertensive drugs on microalbuminuria in non-diabetic patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1996;10:551-5.
 14. Parving H-H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
 15. Robles NR. Calcium antagonists and renal failure progression. *Renal Fail* 2008;30:247-55.
 16. Alcázar R, Egocheaga MI, Orte L, Lobos JM, González Parra E, Álvarez Guisasaola F, et al. Documento de Consenso SEN-SEMFYC sobre la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2008;28:273-82.
(●●●) Lo que todo médico no especialista en nefrología debería conocer.
 17. Velasco J, Angulo E, Espinosa J, Mena C, Robles NR, en representación de los investigadores del estudio MICREX-2. Estudio MICREX-2: Datos basales. VII Reunión de la Asociación de Riesgo Cardiovascular de Extremadura. Badajoz, June 7, 2008.
 18. Oliveras A, Armario P, Martell-Clarós N, Ruilope LM, De la Sierra A; Spanish Society of Hypertension-Resistant Hypertension Registry. Urinary albumin excretion is associated with nocturnal systolic blood pressure in resistant hypertensives. *Hypertension* 2011;57:556-60.
 19. Registro de Glomerulonefritis de la Sociedad Española de Nefrología. Año 2009. www.senefro.org/modules/webstructure/files/regngranada_2010.pdf Access April 25, 2011.
 20. Guy M, Borzomato JK, Newall RG, Kalra PA, Price CP. Protein and albumin-to-creatinine ratios in random urines accurately predict 24 h protein and albumin loss in patients with kidney disease. *Ann Clin Biochem* 2009;46(Pt6):468-76.
(●) Evaluación de los métodos de detección y cuantificación.
 21. Robles NR, Fernández Carbonero E, Sánchez Casado E, Cubero J. Incidencia creciente de nefropatía diabética en la provincia de Badajoz durante el período 1990-2006. *Nefrología* 2009;29:244-8.
 22. Robles NR. Dual renin-angiotensin system blockade: On the target. *Intl J Clin Pract* 2008;62:1134-6.
 23. Maione A, Navaneethan SD, Graziano G, Mitchell R, Johnson D, Mann JF, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers and combined therapy in patients with micro- and macroalbuminuria and other cardiovascular risk factors: a systematic review of randomized-controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2011 Mar 3. [Epub ahead of print]
(●●) Una magnífica revisión para seleccionar el tratamiento.
 24. Robles NR, Cancho B, Barroso S, Martín MV, Sánchez Casado E. Untoward effects of dual renin-angiotensin system blockade: Influence of previous chronic renal failure. *Intl J Clin Pract* 2006;60:1035-9.
 25. Rossing K, Schjoedt KJ, Jensen BR, Boomsma F, Parving HH. Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Int* 2005;68:1190-8.
 26. De Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, Audhya P, Coyne D, Garimella T, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1543-51.
 27. Sarafidis PA, Bakris G, Weber M. Changes in glomerular filtration rate with benazepril plus amlodipine or benazepril plus hydrochlorothiazide treatment in hypertensive patients at high risk; an analysis of the ACCOMPLISH trial. *World Congress of Nephrology, Milan, Italy; May 23, 2009: Sa199 (abstr)* (accessed Jan 7, 2010).