

Microalbuminuria es un Marcador Pronóstico Independiente en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca Crónica

Humberto Villacorta, Paula de Vilhena Ferradaes, Evandro Tinoco Mesquita, Antônio Cláudio Lucas da Nóbrega
Universidade Federal Fluminense - Curso de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares, Niterói, RJ, Brasil

Resumen

Fundamento: La microalbuminuria ha sido descrita como un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares y renales progresivas. Poco se sabe sobre su valor pronóstico en pacientes (pts) con Insuficiencia Cardíaca (IC) establecida.

Objetivos: Evaluar el papel de la microalbuminuria como un marcador de pronóstico en pacientes con IC crónica recibiendo medicación estándar.

Métodos: De enero de 2008 hasta setiembre de 2009, 92 pacientes con IC crónica fueron prospectivamente incluidos. La edad media fue de $63,7 \pm 12,2$ y 37 (40,7%) eran del sexo masculino. La media de fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) fue de $52,5 \pm 17,5\%$. Pacientes en diálisis fueron excluidos. La Concentración de Albúmina Urinaria (CAU) fue determinada en primera muestra de orina de la mañana. El tiempo transcurrido hasta el primer evento (internación por IC, consulta en el departamento de emergencia por IC o muerte cardiovascular) fue definido como endpoint. El seguimiento medio fue de $11 \pm 6,1$ meses.

Resultados: En el momento de la inclusión en el estudio, 38 (41,3%) pacientes tenían microalbuminuria y ningún paciente tuvo albuminuria evidente. Pacientes con microalbuminuria presentaron menor fracción de eyección ventricular izquierda que el resto de los individuos ($47,9 \pm 18,5$ vs. $54,5 \pm 17,7\%$, $p = 0,08$). La CAU presentó mayor en pacientes con eventos (mediana 59,8 vs. 18 mg/L, $p = 0,0005$). La sobrevida libre de eventos fue menor en los pacientes con microalbuminuria cuando fueron comparados con albuminuria normal ($p < 0,0001$). Las variables independientes relacionadas a eventos cardíacos fueron CAU (tasa de riesgo $p < 0,0001 = 1,02$, 95% CI = 1,01-1,03 por 1-U aumento de la CAU), e historia de infarto de miocardio ($p = 0,025$, IC = 3,11, 95% IC = 1,15-8,41).

Conclusión: La microalbuminuria es un marcador pronóstico independiente en pacientes con IC crónica. Pacientes con microalbuminuria tenían tendencia a FEVI inferior. (Arq Bras Cardiol 2012;98(1):62-69)

Palabras clave: Albuminuria, insuficiencia cardíaca, enfermedades renales, pronóstico.

Introducción

La Concentración de Albúmina Urinaria (CAU) ha sido descrita como un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares y renales progresivas¹⁻⁴. La prevalencia de microalbuminuria en pacientes con hipertensión y diabetes es de 10% a 15%, y 15% para 20%, respectivamente, siendo mayor que la prevalencia en individuos de la población general para los cuales los valores de 6% a 8% fueron descriptos^{1,2}. Niveles superiores de excreción de albúmina pueden ser un marcador de lesión vascular difusa, inflamación sistémica, activación del sistema renina-angiotensina, o insuficiencia renal precoz. Muchas de esas anomalías también ocurren en la Insuficiencia Cardíaca (IC). La CAU ha estado asociada al aumento de la mortalidad,

no sólo en pacientes con diabetes e hipertensión⁵⁻⁹, sino también en la población en general^{3,4}. Mientras tanto, poco se sabe sobre el valor pronóstico de la microalbuminuria en pacientes con insuficiencia cardíaca establecida. Por lo tanto, en este estudio, evaluamos la prevalencia y el valor pronóstico de la microalbuminuria en pacientes con IC crónica estable.

Métodos

De enero de 2008 hasta setiembre de 2009, 92 pacientes con IC crónica, clase funcional II a IV de la New York Heart Association (NYHA), fueron prospectivamente incluidos. Los pacientes fueron reclutados en la Clínica de Insuficiencia Cardíaca de nuestro Hospital Universitario. El diagnóstico de IC fue hecho con base en la historia clínica, síntomas en curso, y anamnesis. En los casos en que el diagnóstico clínico de IC era incierto, péptido natriurético del tipo B (PNB) fue medido (Triage, Biosite Inc., San Diego, EUA). Los pacientes habían permanecido clínicamente estables por al menos tres meses antes del estudio y se encontraban bajo dosis estable de inhibidores de la Enzima Convertora de Angiotensina (ECA) y Bloqueadores de

Correspondencia: Humberto Villacorta Junior •

Visconde de Silva, 154/402, Humaitá – 22271-090 – Rio de Janeiro – RJ, Brasil

E-mail: hvillacorta@cardiol.br, huvillacorta@globo.com

Artículo recibido el 15/03/11; revisado recibido el 13/06/11; aceptado el 22/06/11.

los Receptores de la Angiotensina (BRA), y un betabloqueante, a no ser en casos de contraindicación. En todos los pacientes, la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI) fue evaluada por ecocardiografía por el método de Simpson. La FEVI media de toda la población fue de $52,5 \pm 17,5\%$. Pacientes con FEVI $\leq 50\%$ fueron considerados como teniendo IC con fracción de eyección reducida (ICFER), en cuanto los pacientes con FEVI $> 50\%$ fueron clasificados como IC con fracción de eyección normal (ICFEN). Pacientes en diálisis fueron excluidos. El Comité de Ética del hospital aprobó el proyecto, y consentimiento libre y aclarado escrito fue obtenido de todos los pacientes.

Fueron colectadas muestras de sangre venosa y analizadas en el laboratorio local. La creatinina sérica fue medida usando técnicas estándar. Creatinina sérica, edad, raza y género fueron usados para calcular la Tasa de Filtración Glomerular (TFG) utilizando la ecuación del estudio de Modificación de la Dieta en Enfermedad Renal (Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)). La primera muestra de orina matinal fue colectada con el paciente en posición vertical e inmediatamente transportada al laboratorio. La CAU fue determinada por medio de un ensayo turbidimétrico (Bioclin, Quibasa Química Básica, Belo Horizonte, Brasil) y la microalbuminuria fue definida como CAU 25-200 mg/L, de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La CAU fue determinada en el momento basal y después seis meses.

Los pacientes fueron controlados en nuestro ambulatorio de IC, con visitas cada tres meses. El seguimiento medio fue de $11 \pm 6,1$ meses. El *endpoint* primario del estudio fue un desenlace

compuesto de óbito por causa cardiovascular, internación por IC, consulta en el departamento de emergencia debido a IC exigiendo diuréticos intravenosos. Todos los *endpoints* fueron juzgados independientemente.

Los valores son expresados como valores medios \pm DE o número absoluto y porcentual. Las diferencias entre los grupos fueron evaluadas con la utilización del test *t* no pareado para muestras independientes o el test del Chi-cuadrado, cuando era apropiado. Variables sin distribución gaussiana son expresadas como mediana y intervalo intercuartil y fueron analizadas utilizando el test de Mann-Whitney. Curvas de sobrevida libre de eventos Kaplan-Meier fueron construidas y comparadas por el test de log-rank. Modelos de riesgos proporcionales de Cox fueron utilizados para investigar la asociación prospectiva entre CAU y eventos durante el período de seguimiento.

Resultados

La edad media de la población era de $63,6 \pm 12,2$ años y 36 (39,1%) de los pacientes eran del sexo masculino. Cincuenta y ocho (63%) pacientes estaban en la clase funcional II de la NYHA, 26 (28,3%) en la clase III, y ocho (8,7%) en la clase IV. La CAU mediana fue de 21 mg/dL (faixa intercuartil 9,72-50,95). Treinta y ocho (41,3%) pacientes presentaban microalbuminuria y ningún paciente presentaba macroalbuminuria. Las características basales de los pacientes con y sin microalbuminuria son presentadas en la tabla 1. No hubo diferencias en relación a las características

Tabla 1 – Características basales de pacientes con y sin microalbuminuria

Características	Microalbuminuria n = 38	Normoalbuminuria n = 54	Valor de p
Edad (años)	62,8 \pm 11,6	64,5 \pm 12,7	0,52
Sexo masculino	15 (39,5%)	21 (38,8%)	0,52
IMC (kg/m ²)	27,8 \pm 4,1	27,2 \pm 3,8	0,47
Hipertensión	26 (68,4%)	43 (79,6%)	0,32
Diabetes mellitus	14 (36,8%)	15 (27,7%)	0,48
Causa isquémica	24 (63,1%)	35 (64,8%)	0,87
Historia de IM	5 (13,1%)	10 (18,5%)	0,69
Accidente cerebro vascular	2 (5,2%)	1 (1,8%)	0,56
Clase NYHA	1,9 \pm 0,84	2,08 \pm 0,94	0,39
PA sistólica (mmHg)	121 \pm 22	120 \pm 19	0,82
PA diastólica (mmHg)	73 \pm 9	74 \pm 11	0,63
Frecuencia cardíaca (lpm)	71 \pm 10	72 \pm 12	0,66
IECA o BRA	35 (92,1%)	51 (94,4%)	0,42
Betabloqueantes	25 (75,7%)	44 (81,4%)	0,70
Espironolactona	13 (39,3%)	16 (30,7%)	0,55
Diuréticos	33 (86,8%)	45 (83,3%)	0,64
Hemoglobina (mg/dL)	13,7 \pm 1,6	13,3 \pm 1,4	0,19
Creatinina (mg/dL)	1 \pm 0,34	0,91 \pm 0,29	0,13
TFG (mL/min/1,73 m ²)	80,1 \pm 11,7	79,1 \pm 10,7	0,68
FEVI (%)	47,9 \pm 18,5	54,5 \pm 17,7	0,08

IECA - inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina; BRA - bloqueadores de los receptores de la angiotensina; IMC - índice de masa corporal; TFG - tasa de filtración glomerular; FEVI - fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IM - infarto de miocardio; NYHA - New York Heart Association; PA - presión arterial.

Artículo Original

basales entre los grupos, excepto que los pacientes con microalbuminuria presentaban una tendencia a menor FEVI. Mientras tanto, los valores medios de CAU no fueron diferentes en pacientes con FEVI \leq 50% en comparación con FEVI $>$ 50%, como mostrado en la figura 1. No hubo correlación entre la CAU y la creatinina sérica ($r = 0,06$, $p = 0,82$). De la misma forma, ninguna correlación fue encontrada entre la CAU y TFG ($r = -0,04$, $p = 0,84$).

Veintisiete (29,3%) pacientes presentaron un evento durante el seguimiento. La CAU basal fue mayor en esos pacientes, como es mostrado en la figura 2. Mientras tanto,

no hubo cambio significativo en la prórroga de la CAU en pacientes con o sin eventos. Pacientes con eventos también se mostraron más propensos a tener una FEVI reducida. La comparación univariada de pacientes con y sin eventos es mostrada en la tabla 2. La sobrevida libre de eventos fue menor en los pacientes con microalbuminuria cuando fueron comparados con albuminuria normal, como es mostrado en la figura 3. Usando modelos de riesgos proporcionales de Cox, apenas microalbuminuria (variable continua) e historia de infarto de miocardio fueron predictores independientes de eventos (tabla 3).

Tabla 2 – Comparación univariada de los pacientes con y sin eventos cardiovasculares durante el periodo de seguimiento

Características	Con eventos n = 27	Ningún evento n = 65	Valor de p
Edad (años)	62,1 \pm 11,8	63,9 \pm 13	0,55
Sexo masculino	10 (37%)	26 (40%)	0,55
IMC (kg/m ²)	27,2 \pm 3,8	27,8 \pm 3,4	0,48
Hipertensión	20 (74,1%)	49 (84,5%)	0,25
Diabetes mellitus	9 (33,3%)	20 (30,7%)	0,7
Causa isquémica	18 (66,6%)	41 (63%)	0,74
Historia de IM	6 (22,2%)	9 (13,8%)	0,13
Accidente cerebro vascular	2 (7,4%)	1 (1,5%)	0,20
Clase NYHA	2,1 \pm 0,76	1,9 \pm 0,96	0,29
PA sistólica (mmHg)	119 \pm 25	121 \pm 22	0,71
PA diastólica (mmHg)	71 \pm 12	74 \pm 14	0,30
Frecuencia cardíaca (bpm)	73 \pm 12	72 \pm 13	0,72
IECA o BRA	25 (92,6%)	61 (93,8%)	1,00
Betabloqueantes	20 (74%)	49 (75,3%)	0,89
Espironolactona	10 (37%)	19 (29,2%)	0,46
Diuréticos	24 (88,8%)	54 (83%)	0,75
CAU basal (mg/L)	58,9 (14,9 - 88,4)	18 (7,3 - 26)	0,0005
CAU en 6 meses (mg/L)	55,4 (19,6 - 88,4)	15,8 (12,1 - 23,9)	0,0039
Variación de la CAU (mg/L)	7,25 (-20,9 - 22)	2,27 (-10,5 - 15,1)	0,98
Hemoglobina (mg/dL)	13,5 \pm 1,9	13,5 \pm 1,3	0,96
Creatinina (mg/dL)	1,04 \pm 0,43	0,91 \pm 0,24	0,31
TFG (mL/min/1,73 m ²)	82,3 \pm 10,3	78,7 \pm 11,7	0,19
FEVI (%)	45,3 \pm 15,8	57,6 \pm 16,8	0,003

IECA - inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina; BRA - bloqueadores de los receptores de la angiotensina; IMC - índice de masa corporal; FEVI - fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IM - infarto de miocardio; NYHA - New York Heart Association; CAU - concentración de albúmina urinaria (mediana y franja intercuartil); TFG - tasa de filtración glomerular.

Tabla 3 – Predictores independientes de eventos cardíacos usando el modelo de riesgo proporcional de Cox

Variable	Razón de Riesgo	IC de 95%	Valor de p
Microalbuminuria	1,02*	1,01 - 1,03	<0,0001
Historia de IM	3,11	1,15 - 8,41	0,025

IC - intervalo de confianza; IM - infarto de miocardio; * - Por aumento de 1 unidad de la concentración de albúmina urinaria.

Discusión

En este estudio, observamos que los pacientes con IC que evolucionan con microalbuminuria tienen peor pronóstico, a pesar de tratamiento optimizado. Ese es un hallazgo importante, visto que 40% de los pacientes con IC crónica en nuestro estudio presentaba microalbuminuria. Curiosamente, ninguna diferencia en relación a las características basales fue observada entre pacientes con y sin microalbuminuria, sugiriendo que CAU elevada estaba relacionada a la IC propiamente dicha y no a la presencia de comorbilidades. Es interesante destacar que la CAU no se alteró significativamente a lo largo del tiempo en grupos con o sin eventos.

En este estudio, la microalbuminuria prevaleció aun en pacientes sin hipertensión o diabetes, sugiriendo que esas alteraciones no son la causa de aumento de la excreción de albúmina.

Aunque la microalbuminuria haya sido descrita como un factor de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca y de mortalidad cardiovascular en pacientes hipertensos^{5,9} y pacientes diabéticos⁷ y también en la población en general^{3,4}, sólo recientemente ha sido estudiada en pacientes con IC establecida. Exámenes de orina para proteinuria fueron realizados en el inicio del estudio en un subgrupo de pacientes en los Estudios de Disfunción Ventricular Izquierda (SOLVD)¹⁰ y en los ensayos de Sobrevida y Ampliación Ventricular (SAVE)¹¹. La prevalencia de proteinuria en esos estudios fue de 3% y 15%, respectivamente. A su vez, van de Wal et al¹², utilizando la razón de albúmina urinaria/creatinina, encontraron mayor prevalencia, relatando que 32% de sus pacientes tenían microalbuminuria. No fueron observadas diferencias significativas entre los pacientes con o sin microalbuminuria, pero un pequeño número de pacientes fue incluido. En este estudio, mientras tanto, no fueron relatados datos sobre los resultados.

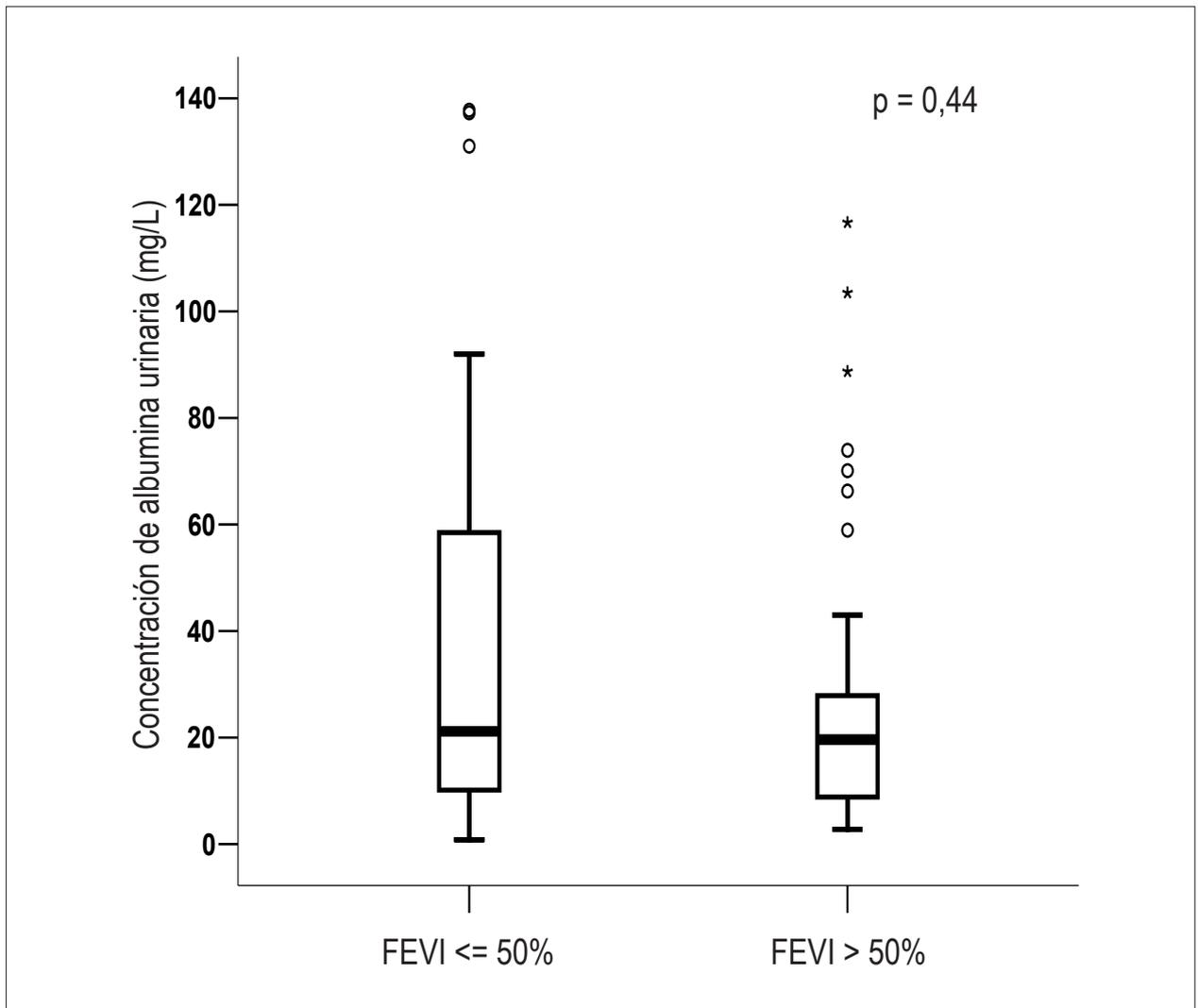


Figura 1 – Concentración de albúmina urinaria en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida (FEVI ≤ 50%) versus fracción de eyección normal (FEVI > 50%).

Artículo Original

Apenas dos estudios recientes evaluaron el valor pronóstico de microalbuminuria en pacientes con insuficiencia cardíaca establecida. En el estudio CHARM¹³, un ensayo clínico en que la candesartana fue evaluada en pacientes con IC, la microalbuminuria fue encontrada en 30% de los pacientes, en cuanto la macroalbuminuria fue observada en 11%. La albuminuria (como una variable categórica o continua) fue predictor independiente de mortalidad por todas las causas e internación por IC, cuando fue adicionada al análisis de regresión de Cox con 33 características basales como covariables. La candesartana no redujo o previno la excreción urinaria de albúmina. En otro ensayo clínico, datos retrospectivos sobre la microalbuminuria también fueron relatados. En los ensayos GISSI-HF, la prevalencia de micro y macroalbuminuria fue de 20% y 5,4%, respectivamente¹⁴. Hubo un aumento progresivo significativo en la tasa ajustada de mortalidad en la población del estudio y en el subgrupo de pacientes sin diabetes o hipertensión (tasa de riesgo, 1,12; IC 95%, 1,05-1,18 por aumento de 1-U del log de la razón

albúmina/creatinina). Tratamientos randomizados (ácidos grasos poliinsaturados n-3 o rosuvastatina) no tuvieron gran impacto en la excreción de albúmina.

Descubrimos que la microalbuminuria fue un predictor independiente de eventos cuando es evaluada como una variable continua. Ese hallazgo sugiere que aun un aumento de la CAU dentro de la franja “normal” está asociado al aumento del riesgo de internación u óbito. El mismo hallazgo fue observado en los ensayos CHARM y GISSI-HF. Resultados semejantes fueron descriptos en pacientes con enfermedad arterial coronaria estable¹⁵.

En este estudio, la microalbuminuria prevaleció aun en pacientes sin hipertensión o diabetes, sugiriendo que esas alteraciones no son la causa de aumento de la excreción de albúmina. De la misma forma, no fue observada ninguna correlación entre la CAU y la creatinina o entre la CAU y la TFG. Además de eso, la CAU fue un predictor de eventos independientemente de la función renal, evaluada por la creatinina o TFG y FEVI.

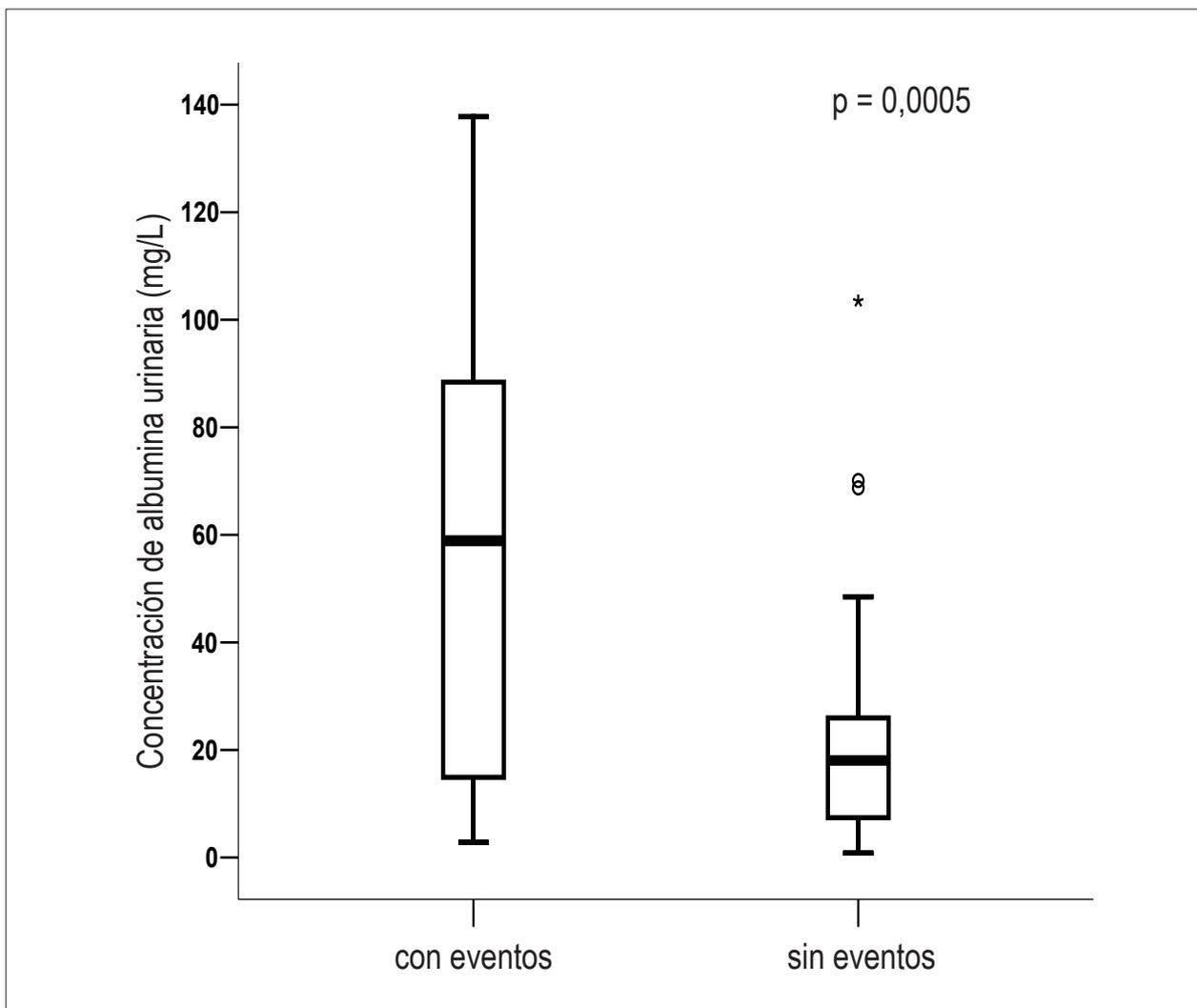


Figura 2 – Concentración de albúmina urinaria en pacientes con y sin eventos cardíacos durante el seguimiento.

Los mecanismos subyacentes a la albuminuria en pacientes con IC no son conocidos. Anormalidades renales fueron observadas en pacientes con aumento de CAU^{16,17} y la microalbuminuria ha sido sugerida como un marcador de daño renal precoz. Aunque la microalbuminuria haya sido observada en la presencia de función renal normal, evaluada por instrumentos tradicionales, tales como creatinina y TFG estimada¹², es posible que anomalías renales sean evidentes cuando se utilizan marcadores más sensibles de la función renal. De hecho, en un estudio en pacientes diabéticos con función renal normal (TFG > 60 ml/min/1,73 m²), la CAU estuvo significativamente correlacionada con la cistatina C, un marcador sensible de insuficiencia renal, tanto en pacientes con normoalbuminuria como con microalbuminuria. A su vez, ella no estuvo correlacionada con la creatinina sérica o con el *clearance* de creatinina calculado¹⁸. En otro estudio, la lipocalina asociada a gelatinasa neutrofílica (NGAL), otro marcador precoz de lesión tubular, se mostró elevada en pacientes con IC y semejante al aumento de la CAU¹⁹. La relación de la CAU con esos marcadores

de insuficiencia renal precisa ser definida en estudios de seguimiento prospectivo.

Otra hipótesis posible es que la microalbuminuria puede estar relacionada a la congestión subclínica. En la IC crónica, congestión venosa puede estar ausente aun en la presencia de altas presiones de llenado²⁰. Pacientes con IC son frecuentemente readmitidos al hospital después de una internación índice, habiendo sido observada congestión no reconocida²¹. De hecho, se observa que la presión venosa central es más importante que el índice cardíaco como predictor de óbito en una amplia población de pacientes con enfermedad cardiovascular, incluyendo la IC²². La congestión venosa también ha estado relacionada a la insuficiencia renal en pacientes con IC^{22,23}. Por lo tanto, la microalbuminuria puede ser un marcador de insuficiencia renal precoz y congestión preclínica.

La disfunción endotelial generalizada también ha sido implicada en la génesis de la albuminuria^{12,24,25}. Pacientes con IC tienen la función endotelial anormal y eso puede

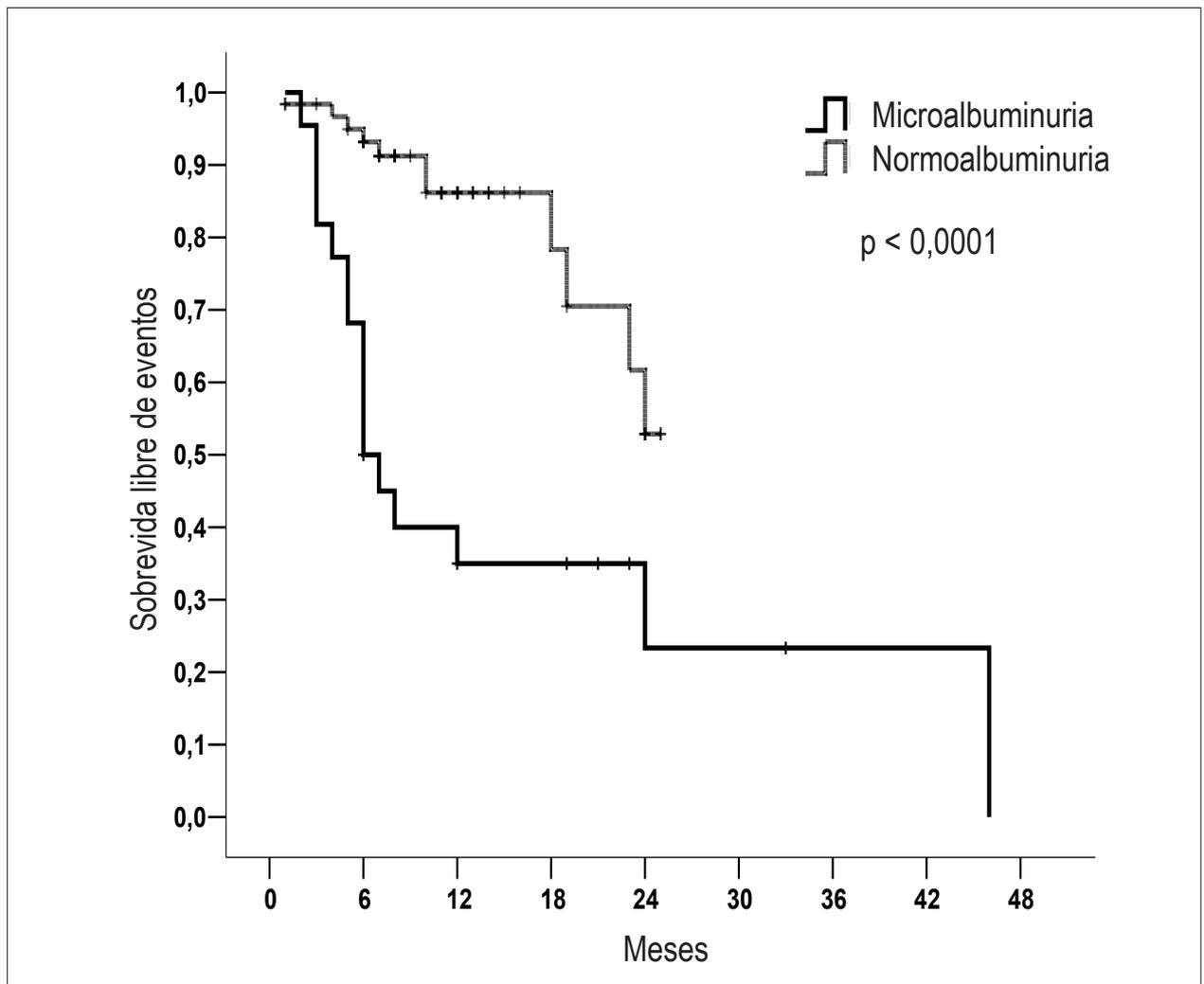


Figura 3 – Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida libre de eventos en pacientes con microalbuminuria contra normoalbuminuria.

explicar, por lo menos en parte, la alta prevalencia de microalbuminuria en IC.

Algunas limitaciones de este estudio deben ser abordadas. Primeramente, este es un estudio unicéntrico de pequeño porte. Por lo tanto, nuestros datos precisan ser validados en estudios prospectivos mayores. En segundo lugar, nosotros no medimos biomarcadores importantes de la función renal, tales como la cistatina C y NGAL. El PNB fue medido en un pequeño subgrupo de pacientes, lo que limitó el análisis estadístico.

A pesar de esas limitaciones, este fue un estudio prospectivo longitudinal con informaciones relevantes sobre el pronóstico en pacientes con IC estable, usando un método simple y barato que puede ser fácilmente utilizado en la práctica clínica diaria. Estudios en una gran población abordando el curso natural de microalbuminuria en la IC crónica y del potencial de blanco de tratamiento son necesarios.

Referencias

1. Garg AX, Kiberd BA, Clark WF, Haynes RB, Clase CM. Albuminuria and renal insufficiency prevalence guides population screening: results from the NHANES III. *Kidney Int.* 2002;61(6):2165-75.
2. Hillege HL, Janssen WM, Bak AA, Diercks GF, Grobbee DE, Crijs HJ, et al. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factor and cardiovascular morbidity. *J Intern Med.* 2001;249(6):519-26.
3. Arnlöv J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2005;112(7):969-75.
4. Diercks GF, van Boven AJ, Hillege HL, Janssen WN, Kors JA, de Jong PE, et al. Microalbuminuria is independently associated with ischaemic electrocardiographic abnormalities in a large non-diabetic population: The PREVEND (Prevention of REnal and Vascular ENdstage Disease) Study. *Eur Heart J.* 2000;21(23):1922-7.
5. Agewall S, Wikstrand J, Ljungman S, Fagerberg B. Usefulness of microalbuminuria in predicting cardiovascular mortality in treated hypertensive men with and without diabetes mellitus: Risk Factor Intervention Study Group. *Am J Cardiol.* 1997;80(2):164-9.
6. Brantsma AH, Bakker SJ, Hillege HL, de Zeeuw D, de Jong PE, Gansevoort RT. Cardiovascular and renal outcome in subjects with K/DOQI stage 1-3 chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(12):3851-8.
7. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA.* 2001;286(4):421-6.
8. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarenbach S, Quinn RR, et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA.* 2010;303(5):423-9.
9. Klausen KP, Scharling H, Jensen G, Jensen JS. New definition of microalbuminuria in hypertensive subjects: association with incident coronary heart disease and death. *Hypertension.* 2005;46(1):33-7.
10. Capes SE, Gerstein HC, Negassa A, Yusuf S. Enalapril prevents clinical proteinuria in diabetic patients with low ejection fraction. *Diabetes Care.* 2000;23(3):377-80.

Conclusión

Constatamos que la microalbuminuria es común en pacientes con IC crónica, a pesar del tratamiento óptimo, siendo independientemente relacionada al pronóstico. Pacientes con microalbuminuria tenían tendencia a FEVI inferior.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

Este artículo forma parte de Disertación de Maestría de Paula de Vilhena Ferradaes, por la Universidade Federal Fluminense.

11. Jose P, Tomson C, Skali H, Rouleau J, Braunwald E, Arnold JM, et al. Influence of proteinuria on cardiovascular risk and response to angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(8):1725-7.
12. van de Wal RMA, Asselbergs FW, Plokker HWT, Smilde TDJ, Lok D, van Veldhuisen DJ, et al. High prevalence of microalbuminuria in chronic heart failure patients. *J Card Fail.* 2005;11(8):602-6.
13. Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC, Zetterstrand S, Olofsson B, Michelson EL, et al. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. *Lancet.* 2009;374(9689):543-50.
14. Masson S, Latini R, Milani V, Moretti L, Rossi MG, Carbonieri E, et al. Prevalence and prognostic value of elevated urinary albumin excretion in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail.* 2010;31(1):65-72.
15. Solomon SD, Lin J, Solomon CG, Jablonski KA, Rice MM, Steffes M, et al. Influence of albuminuria on cardiovascular risk in patients with stable coronary artery disease. *Circulation.* 2007;116(23):2687-93.
16. Carrie BJ, Hilberman M, Schroeder JS, Myers BD. Albuminuria and the permeability properties of the glomerulus in cardiac failure. *Kidney Int.* 1980;17(4):507-14.
17. Pinto-Sietsma SJ, Janssen WM, Hillege HL, Navis G, de Zeeuw D, de Jong PE. Urinary albumin excretion is associated with renal function abnormalities in a nondiabetic population. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(10):1882-8.
18. Kravaritou M, Thanopoulou A, Karamanos B, Kofinis A, Noutsou M, Spanou E, et al. Evidence that even "normal" albuminuria may denote incipient GFR reduction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;85(3):317-21.
19. Damman K, van Veldhuisen DJ, Navis G, Voors AA, Hillege HL. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), a marker of tubular damage is increased in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(10):997-1000.
20. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al.; Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92(1 supl.1):3-70.

21. Gheorghiade M, Filippatos G, De Luca L, Burnett J. Congestion in acute heart failure syndromes: an essential target of evaluation and treatment. *Am J Med.* 2006;119 (12 Suppl 1):S3-S10.
22. Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(7):582-8.
23. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(7):589-96.
24. Giannattasio C, Achilli F, Grappiolo A, Failla M, Meles E, Gentile G, et al. Radial artery-flow mediated dilatation in heart failure patients: effects of pharmacological and nonpharmacological treatment. *Hypertension.* 2001;38(6):1451-5.
25. Varin R, Mulder P, Tamion F, Richard V, Henry JP, Lallemand F, et al. Improvement of endothelial function by chronic angiotensin-converting enzyme inhibition in heart failure: role of nitric oxide, prostanoids, oxidant stress, and bradykinin. *Circulation.* 2000;102(3):351-6.