



**ESC**

European Society  
of Cardiology

European Heart Journal (2022) **00**, 1–13  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac528>

**CLINICAL RESEARCH**

*Heart failure and cardiomyopathies*

# Albuminuria as a marker of systemic congestion in patients with heart failure

**Eva M. Boorsma** <sup>1</sup>, **Jozine M. ter Maaten**<sup>1</sup>, **Kevin Damman** <sup>1</sup>, **Bart J. van Essen**<sup>1</sup>, **Faiez Zannad** <sup>2</sup>, **Dirk J. van Veldhuisen** <sup>1</sup>, **Nilesh J. Samani**<sup>3</sup>, **Kenneth Dickstein**<sup>4</sup>, **Marco Metra** <sup>5</sup>, **Gerasimos Filippatos**<sup>6</sup>, **Chim C. Lang**<sup>7</sup>, **Leong Ng**<sup>3</sup>, **Stefan D. Anker** <sup>8,9,10</sup>, **John G. Cleland**<sup>11</sup>, **Pierpaolo Pellicori** <sup>11</sup>, **Ron T. Gansevoort**<sup>12</sup>, **Hiddo J.L. Heerspink**<sup>13</sup>, **Adriaan A. Voors** <sup>1\*</sup>, and **Johanna E. Emmens**<sup>1</sup>



Matti Sofia Ileana

Residencia de Cardiología - Hospital Argerich

Ateneo bibliográfico - 05/12/2022



# Introducción

- En circunstancias normales, solo el 0,008 % de la albúmina plasmática es filtrada por los glomérulos.
- La fuga a través de la membrana glomerular, causada por el daño a la membrana endotelial glomerular, provocará albuminuria, mecanismo que está bien descrito en la enfermedad renal de causa hipertensiva y diabética y suele estar relacionado con la hipertensión intraglomerular.
- En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, la presencia de albuminuria es un fuerte indicador pronóstico de eventos como mortalidad y hospitalizaciones, incluso después del tratamiento de la diabetes, enfermedad renal crónica e hipertensión arterial.
- Si bien se reconoce bien su valor pronóstico, los mecanismos por los que ocurre la albuminuria en la insuficiencia cardíaca no se conocen por completo.



# Introducción

- Se propone que la albuminuria podría ser resultado de:
  - la activación del sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA), por lesión directa de la angiotensina sobre los podocitos.
  - una disfunción endotelial, que se manifiesta tanto en los vasos periféricos como en los glomérulos.
  - el resultado de un aumento de la presión venosa renal.
- A su vez, la albuminuria podría ser un indicador de comorbilidades que frecuentemente acompañan a la insuficiencia cardíaca, como la diabetes y la hipertensión.
- El objetivo de este estudio es conocer las características clínicas y el perfil de biomarcadores asociados con la albuminuria en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección tanto reducida como preservada.



# Métodos

## ■ Población de pacientes:

- Para el presente estudio, se utilizó el índice y la cohorte de validación de BIOSTAT-CHF; estudio clínico, multicéntrico, europeo, ejecutado en 11 países diferentes, que constaba de 2516 pacientes en la cohorte índice.
- Incluyo pacientes con insuficiencia cardíaca de novo o empeoramiento de la misma, definida como la presencia de FEy VI  $\leq 40$  % o BNP  $> 400$  pg/ml o NT-proBNP  $> 2000$  pg/mL; se alentaba a los pacientes a aumentar la dosis recomendaba de IECAs o ARA II.
- La cohorte cohorte de validación contaba con 1738 pacientes con insuficiencia cardíaca de Escocia.



# Métodos

## ■ Biomarcadores:

- Se utilizaron muestras de orina para identificar valor de albúmina, creatinina, sodio, potasio, urea y ácido úrico.
- La microalbuminuria se definió como un cociente albúmina-creatinina en orina (UACR)  $> 30$  mg/g Cr y la macroalbuminuria se definió como un UACR  $> 300$  mg/g Cr.

- ## ■ Los pacientes se dividieron en grupos según la normo-, micro- o macroalbuminuria.



# Métodos

- El *punto final primario* es conocer las características clínicas y el perfil de biomarcadores asociados con la albuminuria en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección tanto reducida como preservada.
- El *punto final secundario* es conocer la relación existente entre albuminuria y mortalidad y re hospitalizaciones.



# Resultados – Características basales de la población

	Index cohort				Validation cohort			
	Macro (UACR >300 mg/gCr)	Micro (UACR 30–300 mg/gCr)	Normal (UACR <30 mg/gCr)	P-value	Macro (UACR >300 mg/gCr)	Micro (UACR 30–300 mg/gCr)	Normal (UACR <30 mg/gCr)	P-value
N	242 (10.0%)	819 (35.4%)	1254 (54.2%)		112 (7.0%)	446 (31.2%)	873 (61.0%)	
<b>Demographics</b>								
Age (years)	69.75 (11.26)	70.44 (12.17)	67.69 (11.79)**	<0.001	74.5 (10.8)	76.1 (9.5)	72.2 (10.7)**	<0.001
Female sex, n (%)	56 (23.1)	240 (29.3)	323 (25.8)	0.083	30 (26.8)	136 (30.5)	286 (32.8)	0.368
Duration of heart failure (years)	2.12 (3.38)	4.16 (6.37)	2.38 (4.69)*	0.088	2.95 (4.82)	3.25 (4.26)	3.56 (4.73)	0.280
Inpatient hospitalization, n (%)	168 (69.4)	596 (72.8)	786 (62.7)**	<0.001	69 (61.6)	278 (62.3)	374 (42.8)**	<0.001
NYHA class, n (%)			**	<0.001				<0.001
I	4 (1.7)	9 (1.1)	39 (3.2)		0 (0.0)	2 (0.4)	13 (1.5)	
II	57 (23.9)	242 (30.6)	508 (41.7)		33 (29.5)	152 (34.1)	420 (48.2)	
III	140 (58.8)	411 (51.9)	568 (46.7)		55 (49.1)	200 (44.8)	361 (41.4)	
IV	37 (15.5)	130 (16.4)	102 (8.4)		24 (21.4)	92 (20.6)	78 (8.9)	
Systolic blood pressure (mmHg)	131.32 (22.60)**	126.50 (23.40)	122.51 (20.80)**	<0.001	141.09 (25.68)**	127.44 (21.99)	123.42 (20.77)**	<0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	76.16 (13.70)	75.71 (14.66)	74.17 (12.50)*	0.013	74.96 (14.55)**	69.81 (13.45)	68.19 (11.83)*	<0.001
Heart rate (bpm)	80.42 (18.40)	82.82 (20.70)	77.82 (18.59)**	<0.001	76.43 (17.25)	75.57 (17.95)	72.10 (15.27)**	<0.001
Weight (kg)	83.16 (17.38)	81.25 (18.58)	81.72 (18.11)	0.361	83.13 (20.26)	81.79 (19.71)	82.79 (20.11)	0.651
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.5 (5.0)	27.8 (5.6)	28.8 (5.3)	0.191	29.0 (6.2)	28.8 (6.4)	29.2 (6.3)	0.357
Waist hip ratio					1.01 (0.10)*	0.98 (0.09)	0.97 (0.09)	0.002



# Resultados – Características basales de la población

	Index cohort				Validation cohort			
	Macro (UACR >300 mg/gCr)	Micro (UACR 30–300 mg/gCr)	Normal (UACR <30 mg/gCr)	P-value	Macro (UACR >300 mg/gCr)	Micro (UACR 30–300 mg/gCr)	Normal (UACR <30 mg/gCr)	P-value
<b>Medication</b>								
ACE-inhibitors or ARB, n (%)	153 (63.2)	565 (69.0)	950 (75.8)**	<0.001	78 (69.6)	311 (69.7)	634 (72.6)	0.493
Beta-blockers, n (%)	201 (83.1)	667 (81.4)	1056 (84.2)	0.258	73 (65.2)	334 (74.9)	631 (72.3)	0.116
Mineralocorticoid receptor antagonists, n (%)	107 (44.2)	407 (49.7)	727 (58.0)**	<0.001	38 (33.9)	142 (31.8)	295 (33.8)	0.764
Loop diuretic dose (mg furosemide or equivalent)	114 (141)	101 (120)	85 (116)**	<0.001	86 (67)**	78 (53)	62 (43)**	<0.001
<b>Medical history, n (%)</b>								
Myocardial infarction	109 (45.0)**	288 (35.2)	487 (38.8)	0.016	52 (46.4)	223 (50.0)	442 (50.7)	0.696
Atrial fibrillation	107 (44.2)*	419 (51.2)	519 (41.4)**	<0.001	59 (52.7)	241 (54.5)	343 (39.6)**	<0.001
Stroke	78 (11.6)	87 (10.0)	107 (8.1)	0.136	71 (18.8)	98 (22.2)	147 (17.0)*	0.076
Peripheral arterial disease	42 (17.4)	110 (13.4)	107 (8.5)**	<0.001	37 (33.3)	108 (24.9)	182 (21.4)	0.014
Hypertension	192 (79.3)**	534 (65.2)	729 (58.1)**	<0.001	82 (73.2)	285 (64.3)	458 (52.7)**	<0.001
Current smoking	35 (14.5)	118 (14.4)	178 (14.2)	0.751	17 (15.3)	48 (10.9)	121 (13.9)	0.424
Diabetes mellitus	137 (56.6)**	280 (34.2)	347 (27.7)**	<0.001	55 (49.5)	175 (39.5)	236 (27.2)**	<0.001
COPD	44 (18.2)	150 (18.3)	208 (16.6)	0.561	22 (19.6)	82 (18.6)	143 (16.6)	0.533
Renal disease	114 (47.1)**	247 (30.2)	283 (22.6)**	<0.001	70 (62.5)	237 (53.6)	336 (39.3)**	<0.001



# Resultados – Características basales de la población

	Index cohort				Validation cohort			
	Macro (UACR >300 mg/gCr)	Micro (UACR 30–300 mg/gCr)	Normal (UACR <30 mg/gCr)	P-value	Macro (UACR >300 mg/gCr)	Micro (UACR 30–300 mg/gCr)	Normal (UACR <30 mg/gCr)	P-value
<b>Clinical profile</b>								
Bibasilar rales/crackles, n (%)	117 (49.4)	372 (46.2)	418 (34.5)**	<0.001	51 (46.8)	209 (48.3)	250 (29.9)**	<0.001
<b>Peripheral oedema, n (%)</b>								
Not present	66 (30.8)	218 (31.5)	493 (48.3)		26 (24.1)	133 (32.1)	351 (45.3)	
Ankle	69 (32.2)	201 (29.0)	304 (29.8)		35 (32.4)	136 (32.9)	230 (29.7)	
Below knee	53 (24.8)	208 (30.0)	176 (17.3)		30 (27.8)	116 (28.0)	163 (21.1)	
Above knee	26 (12.1)	66 (9.5)	47 (4.6)		17 (15.7)	29 (7.0)	30 (3.9)	
Jugular venous distention, n (%)	67 (38.5)	213 (37.6)	230 (26.3)**	<0.001	43 (41.3)	136 (34.3)	195 (25.8)**	<0.001
Haepatomegaly, n (%)	46 (19.1)	132 (16.2)	150 (12.0)**	0.002	8 (8.1)	21 (5.0)	23 (2.9)*	0.017
Orthopnoea, n (%)	93 (38.4)	330 (40.4)	382 (30.5)**	<0.001				
VAS dyspnoea score	40.71 (21.30)*	47.89 (22.87)	48.49 (22.30)	0.077	2.36 (0.80)	2.32 (0.85)	2.02 (0.83)**	<0.001
<b>Chest X-ray, n (%)</b>								
Congestion present	48 (30.6)	200 (35.1)	194 (24.5)**	<0.001				
Cardio thorax ratio >0.5	114 (72.6)	406 (71.5)	501 (63.3)**	0.002				



# Resultados – Características basales de la población

	Index cohort				Validation cohort			
	Macro (UACR >300 mg/gCr)	Micro (UACR 30–300 mg/gCr)	Normal (UACR <30 mg/gCr)	P-value	Macro (UACR >300 mg/gCr)	Micro (UACR 30–300 mg/gCr)	Normal (UACR <30 mg/gCr)	P-value
<b>Echo parameters</b>								
LVEF (%)	32.32 (10.45)	31.26 (11.72)	30.66 (9.71)	0.083	43.20 (15.61)	40.47 (13.39)	39.66 (13.21)	0.076
LVEDD (mm)	60.75 (10.24)	60.32 (10.25)	61.59 (9.55)**	0.028	53.97 (8.40)	55.19 (9.67)	55.28 (9.10)	0.436
Intraventricular septal thickness (mm)	11.30 (2.66)**	10.69 (2.62)	10.47 (2.36)	<0.001	13.39 (2.90)*	12.51 (3.07)	12.17 (4.37)	0.041
Posterior wall thickness (mm)	11 (9, 12)**	10 (9, 12.00)	10 (9, 11)	0.001	12 (10,14)*	11 (10, 13)	11 (9, 13)	0.002
Left atrial diameter (mm)	48.55 (7.29)	47.85 (8.60)	46.90 (7.77)*	0.010	46.53 (6.20)	46.96 (7.85)	44.40 (6.94)**	<0.001
Mitral regurgitation, n (%)	114 (49.1)	377 (49.1)	556 (46.3)	0.433	38 (34.5)	160 (37.4)	243 (29.3)**	0.012
E/A ratio	1.50 (0.99, 2.48)	1.50 (0.80, 2.40)	1.10 (0.72, 2.07)**	0.005	1.10 (0.76, 2.10)	1.10 (0.80, 1.87)	0.90 (0.70, 1.20)**	<0.001
Inferior caval vein diameter >2.1 cm, n (%)					25 (22.5)	113 (25.9)	133 (15.6)**	<0.001
Tricuspid regurgitation gradient (mmHg)					40.70 (16.52)	36.83 (14.48)	33.17 (11.57)**	<0.001



# Resultados – Características basales de la población

	Index cohort				Validation cohort			
	Macro (UACR >300 mg/gCr)	Micro (UACR 30–300 mg/gCr)	Normal (UACR <30 mg/gCr)	P-value	Macro (UACR >300 mg/gCr)	Micro (UACR 30–300 mg/gCr)	Normal (UACR <30 mg/gCr)	P-value
<b>Laboratory values</b>								
Haemoglobin (g/dL)	12.90 (11.40, 14.20)	13.20 (11.76, 14.50)	13.40 (12.10, 14.60)**	<0.001	12.50 (11.07, 13.93)*	13.00 (11.50, 14.40)	13.40 (12.20, 14.70)**	<0.001
Serum creatinine (µmol/L)	123.76 (97.24, 169.00)**	106.08 (87.00, 133.00)	97.24 (80.33, 121.16)**	<0.001	121.00 (89.75, 169.00)**	103.00 (83.00, 135.00)	94.00 (79.00, 117.00)**	<0.001
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	39.1 (28.0, 52.8)**	48.1 (35.9, 66.5)	55.3 (40.0, 72.5)**	<0.001	39.8 (28.2, 56.1)**	48.8 (34.1, 65.6)	55.8 (41.2, 74.1)**	<0.001
Serum urea (mmol/L)	14.90 (9.30, 24.15)**	11.85 (8.10, 18.65)	10.35 (7.10, 16.42)**	<0.001	10.10 (7.77, 15.05)	9.40 (7.10, 13.50)	8.00 (6.30, 10.40)**	<0.001
Fractional excretion of urea (%)	25.2 (16.2, 36.9)	26.6 (16.8, 36.2)	25.4 (16.5, 36.4)	0.721	31.2 (26.5, 37.0)	30.4 (24.7, 36.9)	30.5 (25.1, 36.4)	0.434
Serum albumin (g/L)	30.40 (9.37)	31.34 (8.78)	33.23 (8.55)**	<0.001	36.21 (6.39)	37.32 (6.08)	39.02 (5.68)**	<0.001
ALAT (U/L)	22.00 (15.00, 31.00)*	24.35 (16.00, 37.76)	26.00 (18.00, 38.75)	0.001	21.00 (16.00, 31.75)	22.00 (16.00, 33.00)	22.00 (17.00, 32.00)	0.569
Alkaline phosphatase (µg/L)	111.75 (66.28)	106.96 (70.28)	96.40 (55.22)**	0.006	123.56 (64.43)	111.54 (71.87)	95.68 (44.45)**	<0.001
Gamma-GT (U/L)	63.00 (29.00, 125.00)	63.00 (31.88, 120.00)	46.00 (25.29, 94.00)**	0.001	81.00 (41.75, 146.75)**	51.00 (31.00, 105.50)	40.00 (24.00, 76.00)**	<0.001
Total bilirubin (pmol/L)	29.47 (156.81)	20.32 (21.89)	17.15 (13.49)**	0.049	14.03 (9.99)	14.28 (9.62)	11.35 (6.78)**	<0.001
NT-proBNP (ng/L)	5045 (2358, 11823)**	3891 (1721, 7516)	1936 (872, 3885)**	<0.001	3957 (1487, 8885)**	2369 (994, 5230)	855 (336, 2137)**	<0.001
Bio-ADM (pg/mL)	45.2 (27.6, 69.6)	40.1 (26.5, 67.5)	28.5 (20.6, 43.0)**	<0.001	41.7 (26.3, 66)**	31.80 (21.0, 50.3)	23.9 (16.8, 35.2)**	<0.001
Glucose (mmol/L)	7.33 (5.66, 10.20)**	6.49 (5.50, 7.99)	6.05 (5.27, 7.40)**	<0.001	7.40 (5.80, 9.60)	6.60 (5.40, 9.40)	6.00 (5.20, 8.00)**	<0.001
Aldosterone (pg/mL)	82.00 (38.00, 177.25)	84.50 (41.00, 183.05)	103.00 (48.00, 211.13)**	0.001				
Renin (IU/mL)	65.43 (22.09, 173.34)	83.52 (25.24, 230.04)	101.61 (32.22, 305.14)**	<0.001				
GDF-15 (pg/mL)	3923 (2373, 6328)*	3623 (2149, 5942)	2189 (1441, 3475)**	<0.001	4826 (2992, 7358)**	3486 (2332, 5598)	2344 (1611, 3764)**	<0.001
FGF-23 (RU/mL)	460.30 (180.13, 1301.75)	331.89 (149.59, 847.95)	162.25 (100.99, 324.44)	<0.001				
CA-125 (U/mL)	69 (22, 205)	58 (21, 149)	28 (14, 105)**	<0.001	56 (25, 159)**	37 (17, 92)	20 (12, 41)**	<0.001



# Resultados

Variable	Index cohort			Validation cohort		
	Standardized regression coefficient (95% CI)	T-value	P-value	Standardized regression coefficient (95% CI)	T-value	P-value
Log NT pro-BNP	0.438 (0.35–0.53)	9.676	<0.001	0.486 (0.39–0.58)	9.689	<0.001
Log urinary KIM-1	0.327 (0.23–0.42)	6.915	<0.001			
Log plasma urea	0.373 (0.27–0.48)	6.9	<0.001			
Log fractional excretion of urea	0.346 (0.24–0.45)	6.68	<0.001			
Hx of diabetes mellitus	0.536 (0.37–0.7)	6.351	<0.001	0.474 (0.30–0.65)	5.218	<0.001
Systolic blood pressure	0.252 (0.17–0.33)	6.136	<0.001	0.410 (0.33–0.49)	9.940	<0.001
Log bio-ADM	0.265 (0.18–0.35)	6.197	<0.001	0.150 (0.05–0.25)	2.892	0.004
Log Y-GT				0.201 (0.12–0.29)	4.654	<0.001
Log renin	–0.228 (–0.31 to –0.14)	–5.228	<0.001			
VAS dyspnoea score				0.146 (0.06–0.23)	3.281	0.001
Body mass index				–0.110 (–0.2 to –0.02)	–2.38	0.017
Heart rate				0.10 (0.02–0.18)	2.323	0.019
Log urinary NGAL	0.139 (0.05–0.23)	3.066	0.002			
Log serum creatinine				0.094 (0–0.19)	1.997	0.046
Peripheral oedema above knees				0.389 (0.01–0.77)	2.011	0.045
	Adjusted R <sup>2</sup> : 0.2844 N = 1645			Adjusted R <sup>2</sup> : 0.2882 N = 1471		



# Resultados – FEy reducida vs conservada – Cohorte índice

Variable	HF <sub>r</sub> EF (LVEF <40%)			HF <sub>p</sub> EF (LVEF ≥50%)		
	Standardized regression coefficient (95% CI)	T-value	P-value	Standardized regression coefficient (95% CI)	T-value	P-value
Log NT-proBNP	0.414 (0.3–0.52))	7.355	<0.001	0.568 (0.2–0.93)	3.092	0.003
Log plasma urea	0.42 (0.28–0.56)	6.052	<0.001			
Log urinary KIM-1	0.371 (0.25–0.49)	5.949	<0.001	0.393 (0.09–0.69)	2.594	0.011
Systolic blood pressure	0.285 (0.18–0.39)	5.296	<0.001			
Log fractional excretion of urea	0.334 (0.21–0.46)	5.097	<0.001			
Log bio-ADM	0.242 (0.13–0.35)	4.301	<0.001			
Serum creatinine				0.46 (0.22–0.7)	3.793	<0.001
Log renin	–0.186 (–0.29–0.08)	–3.362	0.001	–0.49 (–0.81–0.17)	–3.053	0.003
Log plasma CA-125				0.588 (0.19–0.99)	2.92	0.004
History of diabetes mellitus	0.379 (0.15–0.6)	3.303	0.001	0.96 (0.37–1.55)	3.253	0.002
Log urinary uromodulin	–0.163 (–0.27–0.06)	–3.083	0.002	–0.348 (–0.63–0.06)	–2.414	0.018
Log urinary NGAL	0.147 (0.03–0.26)	2.523	0.012			
Plasma glucose	0.112 (0.01–0.24)	2.211	0.027			
Beta-blocker use				0.707 (0.13–1.28)	2.428	0.017
Adjusted R <sup>2</sup> : 0.2771 N = 11031			Adjusted R <sup>2</sup> : 0.432 N = 113			

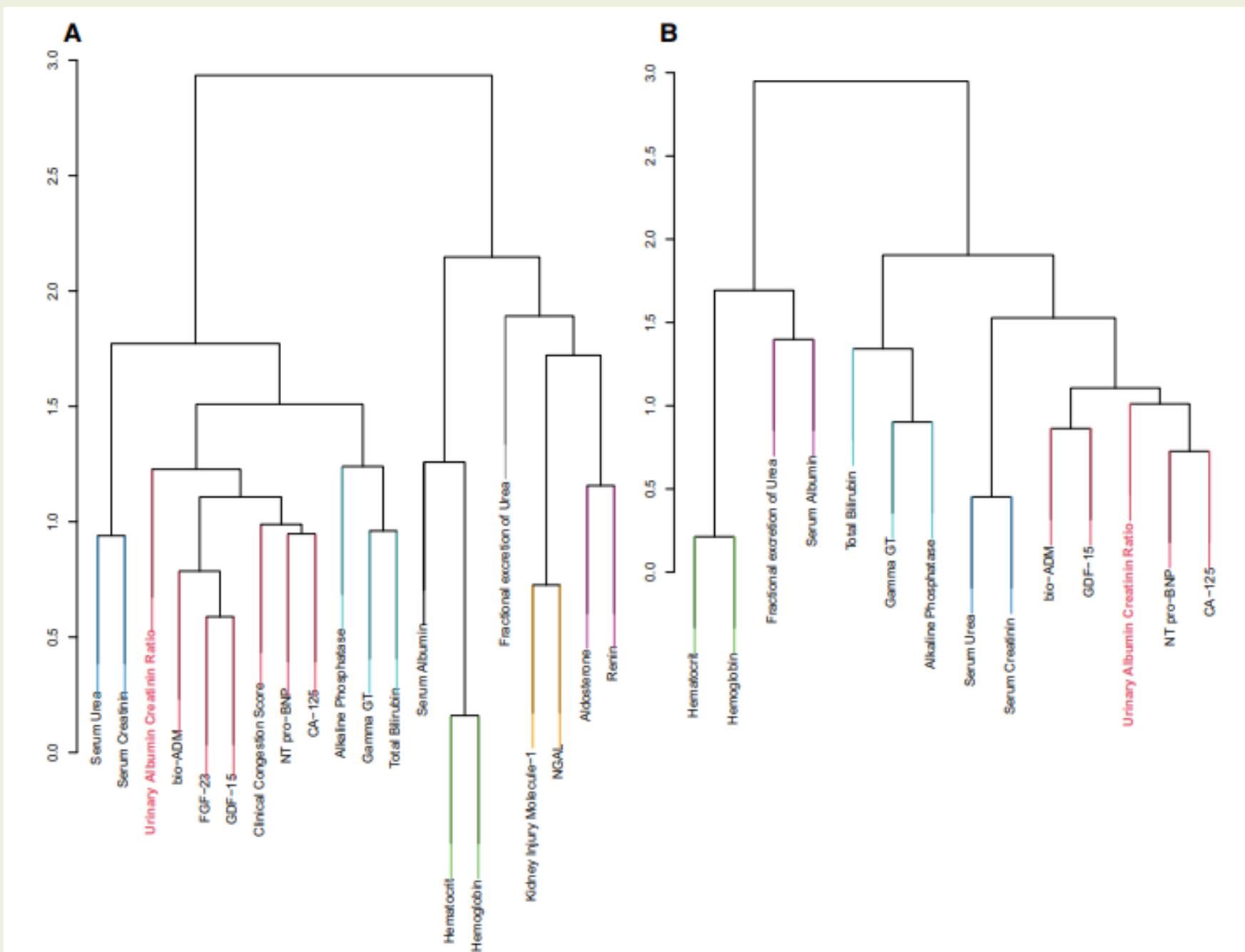


# Resultados – FEy reducida vs conservada – Cohorte validación

Variable	HFrEF (LVEF <40%)			HFpEF (LVEF ≥50%)		
	Standardized regression coefficient (95% CI)	T-value	P-value	Standardized regression coefficient (95% CI)	T-value	P-value
Log NT-proBNP	0.557 (0.42–0.69)	8.168	<0.001	0.639 (0.51–0.77)	9.576	<0.001
Systolic blood pressure	0.036 (0.23–0.49)	5.522	<0.001	0.326 (0.2–0.45)	5.025	<0.001
Log bilirubin	0.237 (0.1–0.37)	3.512	<0.001			
History of diabetes Mellitus	0.43 (0.16–0.7)	3.101	0.002	0.468 (0.19–0.75)	3.28	0.001
Log bio-ADM				0.178 (0.04–0.31)	2.584	0.01
VAS dyspnoea score	0.17 (0.03–0.31)	2.422	0.016			
Log gamma-GT	0.141 (0.01–0.27)	2.089	0.037			
	<i>Adjusted R<sup>2</sup>: 0.275 N = 444</i>			<i>Adjusted R<sup>2</sup>: 0.286 N = 296</i>		



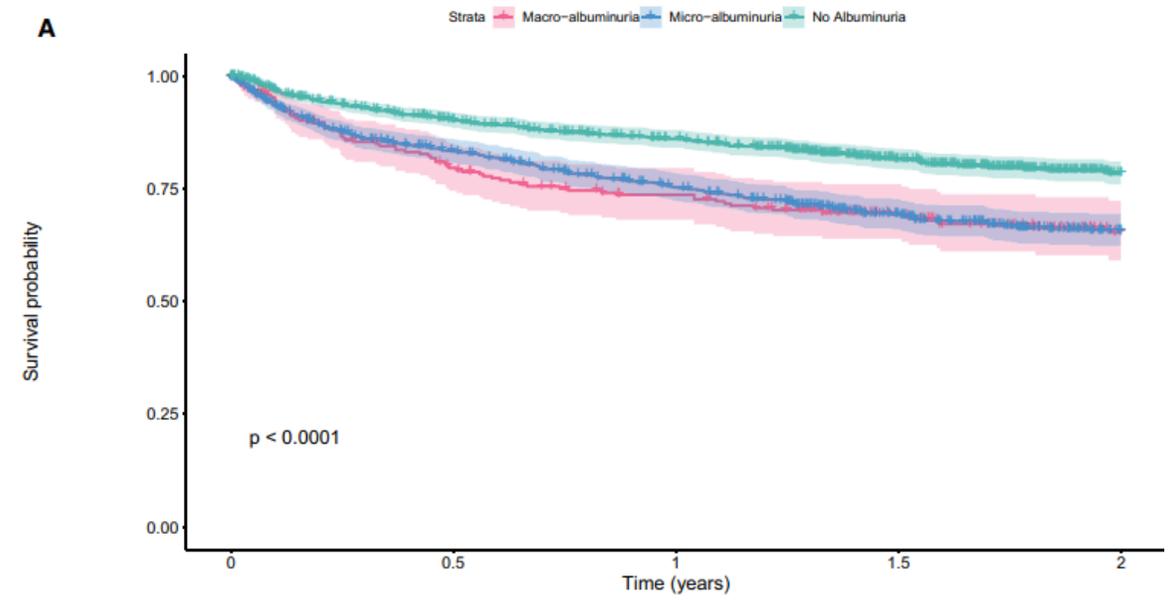
# Resultados





# Resultados

**A**

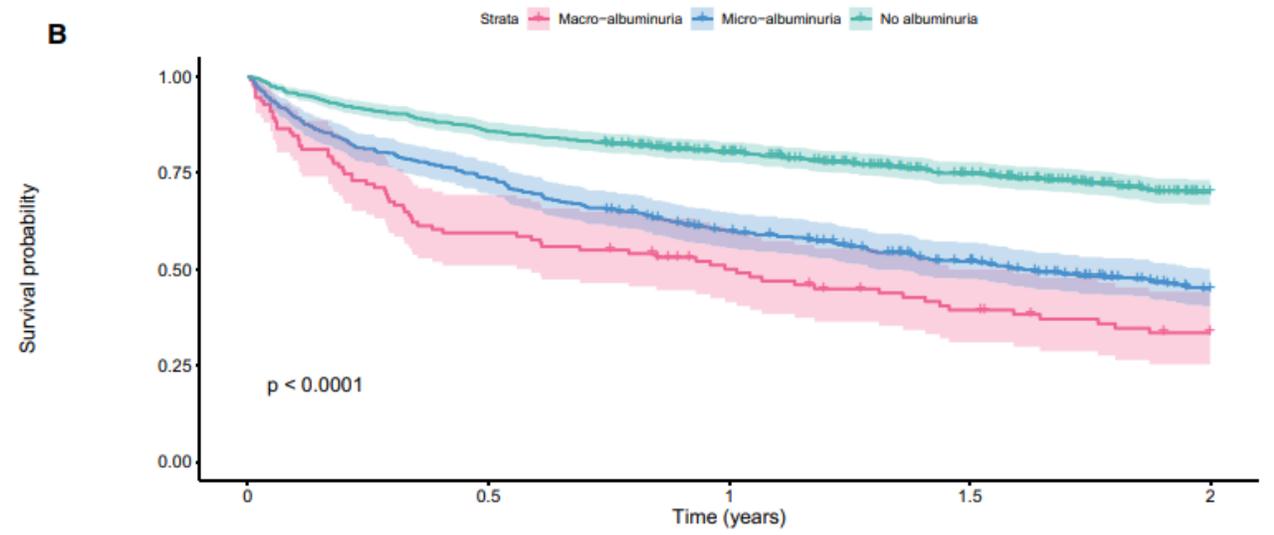


Number at risk

Strata	0	0.5	1	1.5	2
Macro-albuminuria	242	178	153	112	0
Micro-albuminuria	818	613	520	376	0
No Albuminuria	1254	1041	938	687	0

Time (years)

**B**



Number at risk

Strata	0	0.5	1	1.5	2
Macro-albuminuria	111	66	49	36	0
Micro-albuminuria	443	326	254	196	0
No albuminuria	871	747	658	538	0

Time (years)



# Resultados

	Index cohort			Validation cohort		
	Hazard ratio	(95% confidence interval)	P-value	Hazard ratio	(95% confidence interval)	P-value
<b>2-year mortality</b>						
Univariate	1.148	1.104–1.193	<0.001	1.330	1.257–1.407	<0.001
Serum creatinine, age, History of DM and NT-proBNP	1.061	1.009–1.116	0.02	1.214	1.140–1.293	<0.001
BIOSTAT-CHF risk model <sup>a</sup>	1.059	1.012–1.107	0.013	1.134	1.066–1.206	<0.001
<b>Combined endpoint of HF hospitalization or mortality</b>						
Univariate	1.118	1.084–1.153	<0.001	1.296	1.237–1.359	<0.001
Serum creatinine, age, History of DM and NT-proBNP	1.037	0.999–1.079	0.066	1.198	1.138–1.262	<0.001
BIOSTAT-CHF risk model <sup>b</sup>	1.031	0.995–1.067	0.091	1.201	1.143–1.263	<0.001



# Discusión

- El presente estudio muestra que los pacientes con insuficiencia cardíaca que tenían albuminuria mostraron más signos y síntomas de congestión sistémica al inicio del estudio, en comparación con aquellos que no presentaban albuminuria.
- Respecto a los biomarcadores, la asociación más fuerte se observó entre la albuminuria y el NT-proBNP plasmático, en el análisis de regresión multivariable.
- Otros marcadores y parámetros clínicos que reflejan la congestión, como bio-ADM y edema periférico, también se asociaron con valores de relación albumina - creatinuria más altos.
- Los hallazgos sugieren que en pacientes con insuficiencia cardíaca la extensión de la albuminuria está más relacionada con la gravedad de la congestión que con los marcadores de enfermedad renal intrínseca.



# Discusión – Congestión

- Aunque la albuminuria aún no es un marcador establecido de congestión en la insuficiencia cardíaca, existen varias líneas de evidencia que respaldan una conexión entre la congestión y la albuminuria.
- En ensayos con perros sanos, se observó la presencia de albuminuria con presiones venosas a nivel renal igual o mayor que 18 mmHg.
- En pacientes con insuficiencia cardíaca aguda descompensada, la incidencia de albuminuria disminuyó significativamente después de 7 días de tratamiento con diuréticos, lo que indica un efecto del alivio de la congestión (o reducción de la presión venosa central) sobre la excreción de albúmina.
- En pacientes adultos con cardiopatías congénitas asociadas a mayor presión venosa (central y pulmonar), también se encuentra un incremento en la prevalencia de albuminuria.



# Discusión – Congestión

- La asociación entre la albuminuria y la presión venosa central se encuentra respaldada por los datos ecocardiográficos disponibles.
- En la cohorte de validación, los parámetros ecográficos relacionados con la presión del lado derecho aumentaron significativamente en pacientes con albuminuria, indicando mayor presión venosa central y pulmonar.
- En la regresión logística, el gradiente sobre la válvula tricúspide se mantuvo asociado de forma independiente con la presencia de albuminuria.



# Discusión – Congestión

- Después de NT-proBNP, la segunda asociación más fuerte con log UACR en regresión lineal multivariable se encontró para KIM-1 urinario.
- Varios estudios en animales demostraron que el recorte de la vena renal conduce a un aumento de las presiones intersticiales renales con una mayor expresión tubular de KIM-1 en el riñón afectado y conduce, a su vez, a la presencia de albuminuria y destrucción microscópica de podocitos.
- Este estudio solo muestra correlaciones entre los marcadores de congestión, KIM-1 y la albuminuria en la insuficiencia cardíaca, no pudiendo evaluar la causalidad.



# Discusión – Congestión

- La concentración de renina se asoció negativamente con el log UACR, lo que podría explicarse con el hecho de que las personas con micro o macroalbuminuria tenían menos probabilidades de recibir inhibidores de la ECA/ARB y antagonistas de los receptores de mineralocorticoides.
- A su vez, el uso de IECAs se asoció con una razón de probabilidades más baja para UACR en la regresión logística.



## Discusión – Disfunción endotelial

- Otro posible mecanismo que podría explicar la relación entre albuminuria y congestión es la disfunción endotelial, ya que se asocia con muchas enfermedades cardiovasculares, metabólicas y renales, llevando a la producción deficiente de óxido nítrico y al aumento de la permeabilidad vascular, resultando finalmente en más albuminuria.
- También se postula que los niveles altos de sodio, resultantes de la reabsorción de sodio en la insuficiencia cardíaca, alteran estructuralmente el glucocáliz, alterando la estabilidad intersticial y disminuyendo la protección intersticial frente a la sobrecarga de líquidos manifiesta.



# Discusión – Disfunción endotelial

- En pacientes con enfermedad de células falciformes e hipertensión pulmonar, se ha sugerido que la tirosina quinasa 1 tipo fms soluble del factor de crecimiento endotelial vascular es el eslabón perdido responsable de la disfunción endotelial y de la albuminuria.
- Por lo tanto, la disfunción endotelial podría ser un vínculo importante entre la congestión y la albuminuria en la insuficiencia cardíaca.



## Discusión – Limitaciones

- Las limitaciones están dadas por presentar un diseño post hoc y porque los hallazgos se basan en asociaciones, no pudiendo demostrar un efecto directo de la presión venosa central o de la congestión intrarrenal, ni tampoco una relación con un gasto cardiaco bajo.
- No hay datos sobre el momento en que se inicia la administración del diurético de asa.
- La albúmina urinaria solo estaba disponible al inicio, no se tuvo información sobre el efecto del tratamiento.



# Discusión – Limitaciones

- Los hallazgos no pueden extrapolarse a las recomendaciones actuales de la guía de insuficiencia cardíaca de la ESC sobre el tratamiento médico óptimo, ya que ningún paciente en BIOSTAT-CHF usaba sacubitrilo/valsartán o un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 y menos de la mitad estaba bajo tratamiento con un antagonista de los receptores de mineralocorticoides.
- El subgrupo de pacientes con FEy preservada en ambas cohortes de BIOSTAT-CHF es limitado en número, es probable que los hallazgos generales en todas las cohortes estén impulsados por pacientes con Fey reducida.
- BIOSTAT-CHF no excluyó a los pacientes en función de las comorbilidades.



# Conclusión

- En pacientes con insuficiencia cardíaca de nueva aparición o empeoramiento, la albuminuria se relacionó consistentemente con biomarcadores clínicos, ecocardiográficos y circulantes de congestión.



# PICOTS

- ❖ P: base de BIOSTAT-CHF, 2315 pacientes en cohorte índice y 1431 en cohorte de validación, 10% presentaban macroalbuminuria y 35% microalbuminuria del 35% (7% y 31% respectivamente en la de validación. Edad promedio de 70 años. Mayor porcentaje de sexo masculino. Mayor asociación con comorbilidades.
- ❖ I/C: estudio observacional, descriptivo, de cohortes que busca establecer la relación entre albuminuria e insuficiencia cardíaca, en pacientes con FEy preservada y reducida y, en segunda instancia, evaluar mortalidad y re-hospitalizaciones.
- ❖ O: los pacientes con insuficiencia cardíaca que tenían albuminuria mostraron más signos y síntomas de congestión sistémica al inicio del estudio, en comparación con aquellos que no presentaban albuminuria. Respecto a los biomarcadores, la asociación más fuerte se observó entre la albuminuria y el NT-pro BNP plasmático, La presencia de micro- o macroalbuminuria se asoció con un mayor riesgo de mortalidad y de re hospitalización por insuficiencia cardíaca.
- ❖ T: entre 2021 y 2022.
- ❖ S: Europa, incluyendo Reino Unido, Alemania y Países bajos, entre otros.



## What are the clinical characteristics and biomarker profiles of patients with HF?

### BIOSTAT-CHF

2 Independent cohorts

#### Index

2,315



HF patients

#### Validation

1,431



HF patients

### Prevalence

Macro-albuminuria: UACR >300 mg/gCr → 10%

Micro-albuminuria: UACR >30 mg/gCr → 35%



Higher mortality and  
HF hospitalization  
(HR: 1.15 per log UACR)

### Association

with clinical signs, circulating  
biomarkers and echocardiographic  
markers of congestion

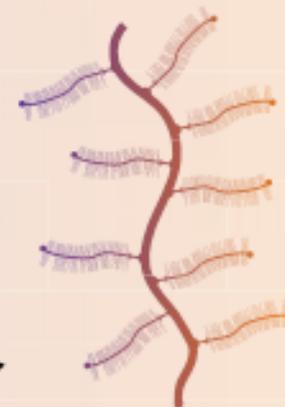
### Possible mechanisms



Increased central  
venous pressure?



Endothelial and  
glycocalyx dysfunction?





**ESC**

European Society  
of Cardiology

European Heart Journal (2022) **00**, 1–13  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac528>

**CLINICAL RESEARCH**

*Heart failure and cardiomyopathies*

# Albuminuria as a marker of systemic congestion in patients with heart failure

Eva M. Boorsma <sup>1</sup>, Jozine M. ter Maaten<sup>1</sup>, Kevin Damman <sup>1</sup>, Bart J. van Essen<sup>1</sup>,  
Faiez Zannad <sup>2</sup>, Dirk J. van Veldhuisen <sup>1</sup>, Nilesh J. Samani<sup>3</sup>, Kenneth Dickstein<sup>4</sup>,  
Marco Metra <sup>5</sup>, Gerasimos Filippatos<sup>6</sup>, Chim C. Lang<sup>7</sup>, Leong Ng<sup>3</sup>,  
Stefan D. Anker <sup>8,9,10</sup>, John G. Cleland<sup>11</sup>, Pierpaolo Pellicori <sup>11</sup>,  
Ron T. Gansevoort<sup>12</sup>, Hiddo J.L. Heerspink<sup>13</sup>, Adriaan A. Voors <sup>1\*</sup>, and  
Johanna E. Emmens<sup>1</sup>



Matti Sofia Ileana  
Residencia de Cardiología - Hospital Argerich  
Ateneo bibliográfico