

Cálculo dinámico del filtrado glomerular en los pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada

Estimation of Kinetic Glomerular Filtration Rate in Patients with Decompensated Heart Failure

YANINA B. CASTILLO COSTA, FLAVIO A. DELFINO, VÍCTOR M. MAURO, HORACIO TREVISANI, ENRIQUE B. FAIRMAN, ADRIÁN A. CHARASK, ALESI RAFFAELI, CARLOS M. BARRERO

RESUMEN

Introducción: La coexistencia de insuficiencia cardíaca descompensada (ICD) e insuficiencia renal aguda (IRA) conlleva interacciones más prolongadas y, en algunos casos, mayor mortalidad. **Objetivos:** Evaluar si la tasa de filtrado glomerular dinámico (TFGD) calculada mediante la fórmula de Chen permite predecir el desarrollo de IRA o muerte durante la internación en pacientes con ICD.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de pacientes consecutivos. Se calculó la TFGD utilizando los valores de creatinina del ingreso y a las 24 h. Se realizó una curva ROC para hallar el punto que con mejor sensibilidad y especificidad predijera eventos. Se evaluó un punto final de evento combinado (EC) definido como el desarrollo de IRA o muerte. Se definió la IRA de acuerdo a la guía KDIGO. El seguimiento fue hospitalario. El criterio de exclusión principal fue la existencia de antecedentes de insuficiencia renal crónica.

Resultados: De un total de 813 pacientes, 190 fueron excluidos por tener insuficiencia renal crónica. Se analizaron 608 pacientes. Edad (mediana): 81 años (RIC 25-75%: 73-87), hombres: 48%, diabéticos: 25,5%, hipertensos: 76%, infarto previo: 19,4%, disfunción sistólica (Fey < 45%): 46,8%, creatinina de ingreso (mediana): 1,05 mg/dl. La incidencia de EC fue de 41,1%. La edad, el sexo y la presencia de comorbilidades no incidieron en la tasa de presentación de EC, pero la TFGD de este grupo de pacientes fue significativamente menor (mediana: 50,7 ml/min, vs. 57,9 ml/min, p < 0,01) y esta variable fue un predictor independiente de mortalidad. El mejor valor por curva ROC para EC de la TFGD fue 60 ml/min (ABC 0,60) y estuvo presente en el 58,9% de los pacientes. Fueron predictores de ello la edad, el sexo femenino y la presencia de HTA y de diabetes.

Conclusiones: La TFGD resulta ser un predictor independiente de EC intrahospitalarios en la ICD; sin embargo, presenta escasa relevancia clínica por su baja especificidad.

Palabras clave: insuficiencia cardíaca - insuficiencia renal - pronóstico

ABSTRACT

Background: The coexistence of decompensated heart failure (DHF) and acute renal failure (ARF) is associated with longer hospital stay and greater mortality.

Objectives: The aim of this study was to evaluate whether kinetic glomerular filtration rate (KeGFR) estimated with Chen's equation can predict the development of ARF or mortality during hospitalization in patients with DHF.

Methods: We conducted a retrospective study of consecutive patients with estimated kinetic glomerular filtration rate using serum creatinine levels on admission and at 24 hours. The primary endpoint was a composite of ARF or mortality, and a ROC curve was built to find the cutoff value with the best sensitivity and specificity to predict events. Acute renal failure was defined according to the KDIGO guideline. Patients were followed-up throughout hospitalization and those with a history of chronic renal failure were excluded from the study.

Results: Among 813 patients, 190 were excluded due to chronic renal failure and 608 patients were analyzed. Median age was 81 years (IQR 25-75%: 73-87) and 48% were men; 25.5% were diabetics, 76% had hypertension, 19.4% had history of prior myocardial infarction and 46.8% presented left ventricular systolic dysfunction defined as left ventricular ejection fraction <45%. Median creatinine level on admission was 1.05 mg/dl. The incidence of the composite event was 41.1%. Age, sex and comorbidities were similar in patients with and without the composite event, but KeGFR was significantly lower in this group of patients (median: 50.7 ml/min vs. 57.9 ml/min, p<0.01) and resulted an independent predictor of mortality. The analysis of the ROC curve revealed that a cutoff point of 60 ml/kg/min for KeGFR (AUC 0.60) had the best diagnostic accuracy to predict the composite event and was present in 58.9% of the patients. Age, female sex, hypertension and diabetes were predictors of the composite event.

Conclusions: Kinetic glomerular filtrate rate can be used as an independent predictor of the composite event, but has no clinical relevance due to its low specificity.

Key words: Heart failure - Renal failure - Prognosis

REV ARGENT CARDIOL 2019;87:131-136 <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v87.i2.13811>

Recibido: 30/10/2018 - Aceptado: 07/01/2019

Dirección para separatas: Dra. Yanina Castillo Costa - Directorio 2037 - 6 piso - e-mail: yanu_c@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca descompensada (ICD) es una de las causas más importantes de internación en unidad coronaria y se estima que su prevalencia aumentará en la medida en que se incremente la expectativa de vida de la población. (1) Para su tratamiento, es habitual la necesidad de realizar balance negativo con diuréticos, tanto si la insuficiencia cardíaca es producto de la falla ventricular izquierda sistólica como diastólica.

En algunos casos, la ICD puede coexistir con insuficiencia renal y esta última puede estar presente ya desde el ingreso o bien desarrollarse durante la internación. (2) La insuficiencia renal aguda (IRA) como complicación del tratamiento de la ICD durante la evolución hospitalaria conlleva internaciones más prolongadas y mayor mortalidad. (3-5) Poder identificar en forma sencilla a los pacientes que desarrollarán IRA y muerte durante la internación nos podría permitir realizar cambios en el tratamiento y así modificar el curso de la enfermedad. Hasta el momento, no hay variables que nos permitan predecir el desarrollo de IRA en forma inequívoca. Nuestro objetivo fue evaluar si una nueva fórmula para medir el *clearance* renal en forma dinámica, con los valores de creatinina del ingreso y a las 24 h, nos permitiría predecir la presentación de eventos adversos (IRA y muerte) en la internación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional y retrospectivo en el cual se incluyeron en forma consecutiva los pacientes con diagnóstico de ICD ingresados en la unidad coronaria de dos centros de la Ciudad de Buenos Aires, siempre que estuvieran disponibles para cada uno de estos pacientes dos valores de creatinina plasmática obtenidos en días diferentes: al ingreso y a las 24 h de internación. Se analizaron las variables demográficas, los factores de riesgo vascular, la presencia de comorbilidades y los antecedentes patológicos. Se consignó la incidencia de pacientes con valores de creatinina $\geq 1,5$ mg/dl y ≥ 2 mg/dl; se calculó el *clearance* de creatinina mediante la fórmula MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) y la ecuación CKD-epi (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*), y la TFGD (tasa de filtrado glomerular dinámico) según la fórmula de Chen S. y cols. (6), según se indica a continuación

$$\text{TFGD} = \frac{\text{Cr1} \times \text{VFG}}{(\text{Cr1} + \text{Cr2})/2} \times \left[\frac{1 - 24 \times (\text{Cr2} - \text{Cr1})}{\Delta t \times \text{Max}\Delta\text{Cr}/\text{día}} \right]$$

donde Cr1 y Cr2 son los valores de creatinina plasmática al ingreso y a las 24 horas, respectivamente; VFG es el volumen de filtrado glomerular calculado por la fórmula MDRD, con el valor de creatinina plasmática del ingreso; Δt es la diferencia de tiempo en horas entre ambas mediciones de creatinina; y $\text{Max}\Delta\text{Cr}/\text{día}$ es el máximo aumento de creatinina plasmática que puede producirse en un día si la función renal está completamente perdida (valor promedio para la mayoría de los adultos: 1,5 mg/dl). Este cálculo se hace en forma sencilla mediante una aplicación para smartphones (https://qxmd.com/calculate/calculator_367/kinetic-egfr-kgfr).

Se evaluó un punto final combinado de desarrollo de IRA o muerte por cualquier causa durante el seguimiento hospita-

lario. Se definió la IRA de acuerdo a la guía KDIGO, como un aumento de la creatinina $\geq 0,3$ mg/dl o un incremento $\geq 50\%$ con respecto al basal. (7)

Se excluyeron los pacientes en los que no se disponía de los dos valores de creatinina y aquellos con antecedentes de insuficiencia renal crónica, diálisis o que por cuestiones administrativas tuvieron que ser derivados a otro centro.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron con su media aritmética y su desviación estándar o con la mediana y su intervalo intercuartilo 25-75%, según la distribución fuera gaussiana o no, mientras que las variables discretas se expresaron en porcentaje. Los datos continuos con distribución gaussiana se compararon con el test t de Student y aquellos sin distribución gaussiana con el test Rank-sum de Wilcoxon. Los datos discretos se compararon con la prueba de Chi cuadrado o el test de Fisher.

Se efectuó un análisis univariado y de regresión múltiple de Cox para determinar predictores independientes de desarrollo de IRA y mortalidad. Se aceptó como estadísticamente significativa una diferencia de $p < 0,05$. Asimismo, se construyó una curva ROC con los valores de TFGD para hallar el valor que, con mejor relación sensibilidad/especificidad, predijera el evento combinado, y luego se realizó un análisis uni- y multivariado para hallar los predictores independientes de la TFGD que resultaran de la curva ROC. Todos los análisis fueron realizados con el programa estadístico SPSS versión 21.

Consideraciones éticas

El estudio fue evaluado y aprobado por los Comités de Ética y Científico de cada una de las instituciones.

RESULTADOS

El total de pacientes internados por ICD en dos unidades coronarias, en el período mayo 2010-mayo 2017, fue de 813. Se excluyeron del análisis 190 pacientes que tenían insuficiencia renal crónica y 15 que no contaban con los valores de creatinina evolutiva, por lo que los pacientes analizados fueron 608. Edad (mediana): 81 años (RIC 25-75%: 73-87), hombres: 48%, diabéticos: 25,5%, hipertensos: 76%, infarto previo: 19,4%, disfunción sistólica (fracción de eyección $< 45\%$ por ecocardiograma): 46,8%, creatinina de ingreso (mediana): 1,05 mg/dl.

La mortalidad intrahospitalaria fue del 4,1% y la incidencia de IRA durante la internación fue del 40,5%. La incidencia del evento combinado fue del 41,2%.

Los pacientes que presentaron IRA/muerte durante la internación no difirieron en edad, sexo, comorbilidades y filtrado glomerular calculado por MDRD y CKD-epi. Solo la TFGD fue significativamente menor en los que evolucionaron con IRA/muerte (mediana: 50,7 ml/min, vs. 57,9 ml/min; $p < 0,01$) (**Tabla 1**).

Mediante curva ROC, el valor de TFGD que mostró mejor precisión pronóstica para eventos fue de 60 ml/kg/min, con un área bajo la curva de 0,60 (0,55-0,64, $p < 0,01$). La sensibilidad para predecir evento combinado fue del 67% y la especificidad del 46%.

Hubo 250/608 pacientes (41,1%) con TFGD mayor/igual de 60 ml/min y 358/608 pacientes (58,9%) con

TFGD menor de 60 ml/min. En el grupo de pacientes con un TFGD menor que 60 ml/min hubo mayor prevalencia de mujeres (58,6% vs. 42,8%, $p < 0,01$) y los sujetos fueron más añosos, con una edad (mediana) de 83 años, vs. 76 años en el primer grupo ($p < 0,001$). Además, estos pacientes tuvieron más antecedentes de hipertensión arterial (79,3% vs. 71,2%, $p = 0,011$) y una similar incidencia de diabetes (23% vs. 29,2%,

$p = 0,051$) y de disfunción sistólica (45,2% vs. 49%, $p = 0,18$) que aquellos con TFGD mayor/igual de 60 ml/min.

El filtrado glomerular, calculado con los valores de creatinina al ingreso por las fórmulas MDRD y CKD epi, fue significativamente menor en los pacientes con TFGD < 60 ml/min/1,73 m² (Tabla 2). La mortalidad IH en los pacientes con TFGD < 60 ml/min fue de 4,75%, versus

Tabla 1. Análisis univariado para evento combinado muerte+IRA

	Evento n: 250 (41,12%)	No evento n: 358 (58,88%)	p	OR (IC95%)
Edad (mediana) años	82 (72-87)	80 (73-87)	0,68	
Hombres	49,2%	46,9%	0,29	0,91 (0,66-1,26)
Diabéticos	26,5%	24,8%	0,32	1,09 (0,75-1,57)
HTA	76,4%	75,7%	0,42	1,03 (0,71-1,51)
Disfunción sistólica	45,5%	47,5%	0,31	0,92 (0,66-1,27)
Antecedentes vasculares (IAM, CRM, ATC, ACV)	35,6%	37,15%	0,34	0,93 (0,66-1,3)
MDRD ml/min/1,73 m ² Mediana (RIC 25-75%)	61,7 (49,5-80,3)	61,5 (46,9-76,5)	0,32	
MDRD < 60 ml/min/1,73 m ²	46,8%	47,8%	0,4	0,96 (0,69-1,32)
CKD-epi ml/min/1,73 m ² . Mediana (RIC 25-75%)	56,4 (44,3-77)	57,5 (43-74,4)	0,69	
CKD-epi < 60 ml/min/1,73 m ²	56%	55,6%	0,46	1,01 (0,73-1,4)
TFGD ml/min. Mediana (RIC 25-75%)	50,7 (38,3-66,4)	57,9 (45,1-74,4)	$< 0,01$	
TFGD < 60 ml/min	67,2%	53%	$< 0,01$	1,81 (1,29-2,53)
Creatinina ingreso mg/dl. Mediana (RIC)	1,025 (0,9-1,3)	1,075 (0,9-1,3)	0,75	
Creatinina ingreso $\geq 1,5$ mg/dl	12%	11,45%	0,41	1,05 (0,36-1,74)
Creatinina ingreso ≥ 2 mg/dl	4,4%	3,35%	0,25	1,32 (0,57-3,05)

HTA: hipertensión arterial, DBT: diabetes, IAM: infarto agudo de miocardio, CRM: cirugía de revascularización miocárdica, ATC: angioplastia coronaria, ACV: accidente cerebrovascular, disfunción sistólica: Fey $< 45\%$.

Tabla 2. Características de la población global de acuerdo al cálculo de la función renal mediante la tasa dinámica de filtrado glomerular mayor o menor de 60 ml/kg/min.

	TFGD ≥ 60 ml/min n: 250 (%)	TFGD < 60 ml/min n: 358 (%)	P	OR (IC95%)
Edad mediana (RIC) 25-75% años	76 (67-83)	83 (78-88)	$< 0,001$	
Sexo femenino	107 (42,8)	210 (58,7)	$< 0,01$	1,89 (1,36-2,63)
HTA	178 (71,2)	284 (79,3)	0,01	1,55 (1,06-2,25)
DBT	73 (29,2)	82 (23)	0,051	0,72 (0,5-1,04)
Antecedentes vasculares (IAM, CRM, ATC, ACV).	94 (37,6)	128 (35,75)	0,35	0,92 (0,66-1,29)
Fey $< 45\%$	119 (49)	160 (45,2)	0,18	0,85 (0,61-1,19)
Creatinina de ingreso (mg/dl)	0,9 (0,75-1)	1,2 (1-1,45)	0,001	
MDRD < 60 ml/min/1,73 m ²	20 (8)	268 (75)	0,0001	34,2 (20-57)
CKD-epi < 60 ml/min/1,73 m ²	38 (15,2)	301 (84%)	0,0001	29,5 (19-46)
Mortalidad IH	8 (3,2)	17 (4,75)	0,17	1,5 (0,64-3,55)
IRA	81 (32,4)	165 (46,1)	$< 0,001$	1,73 (1,27-2,49)
Muerte/IRA	82 (32,8)	168 (46,9)	$< 0,001$	1,81 (1,29-2,53)

HTA: hipertensión arterial, DBT: diabetes, IAM: infarto agudo de miocardio, CRM: cirugía de revascularización miocárdica, ATC: angioplastia coronaria, ACV: accidente cerebrovascular, Disfunción sistólica: Fey $< 45\%$.

3,2% en el grupo con TFGD \geq 60 ml/min ($p = 0,17$) y el desarrollo de IRA fue de 46,1% versus 32,4%, respectivamente ($p < 0,001$). En el modelo multivariado para predecir TFGD < 60 ml/min/1,73 m², que incluyó la edad, el sexo femenino, la presencia de hipertensión arterial y DBT y un filtrado glomerular al ingreso por MDRD y CKD-epi < 60 ml/min/1,73 m², fueron predictores independientes la edad y el bajo filtrado glomerular calculado al ingreso (**Tabla 3**).

DISCUSIÓN

La insuficiencia cardíaca descompensada (ICD) es una de las causas más frecuentes de internación en las unidades coronarias y se asocia a internaciones prolongadas, reinternaciones frecuentes y elevada mortalidad, tanto intrahospitalaria como en el seguimiento, lo que conlleva un elevado costo para los sistemas de salud. (8)

En los pacientes con ICD es frecuente la coexistencia de insuficiencia renal (9, 10), ya sea desde el ingreso o la que se desarrolla durante la internación. (11) En un metaanálisis de gran envergadura se demostró que ambas presentaciones de la insuficiencia renal se asocian a un peor pronóstico (4) y que, incluso, a mayor deterioro de la función renal, peor evolución. (5) Sin embargo, recientemente se reportó que el deterioro de la función renal en el contexto del balance negativo por ICD no va necesariamente asociado con una mala evolución clínica. (12-14)

La mortalidad intrahospitalaria en nuestro trabajo fue del 4,1%, similar a la de los grandes registros americanos ADHERE (15), que abarcó 65 000 pacientes (4%), y OPTIMIZE HF (16), con 48 000 pacientes (3,4%). La prevalencia de insuficiencia renal aguda fue en nuestro análisis de 40,5%. En otras series, la prevalencia de IRA se sitúa entre 23% (17) y 60% (18); sin embargo, es sabido que la prevalencia de IRA puede variar de acuerdo a las definiciones utilizadas y al grupo etario analizado, ya que es más prevalente a mayor edad. (19) Nuestra población tuvo una edad mediana de 82 años, más elevada que la de los registros argentinos, que en promedio es de 70 años. (20) No cabe duda de que la insuficiencia renal es un evento indeseable que prolonga las internaciones y dificulta la titulación de la medicación, importante en el tratamiento de los pacientes con ICD, independientemente de su *real* valor pronóstico.

Poder predecir qué pacientes desarrollarán IRA sería de suma utilidad para poder evitarla. En este

sentido, múltiples trabajos han demostrado asociación de características clínicas como la edad o la diabetes con su desarrollo, pero ninguna de ellas puede modificarse. De los factores que podrían eventualmente ser modificados, el grado de balance negativo, la dosis o la forma de administración del diurético empleado son de índole tan personal, propios de cada paciente, que ningún trabajo científico podría analizarlos o compararlos. Con respecto a los marcadores que se pueden medir en sangre u orina, ni la cistatina C ni el Ngal han demostrado poder cumplir ese rol (21,26), razón por la cual encontrar capacidad predictiva en algo sencillo de obtener como lo son dos muestras de sangre tomadas en días consecutivos sería de gran utilidad.

En el contexto de los pacientes crónicos, ya se ha reemplazado el uso aislado de los valores de creatinina como elementos diagnósticos de insuficiencia renal por el cálculo del filtrado glomerular mediante fórmulas (3), ya que se ha demostrado que pueden ocurrir importantes reducciones en los valores de filtrado glomerular sin que los valores de creatinina salgan de los rangos normales. Estas fórmulas han sido descritas y validadas en poblaciones ambulatorias, con creatininas estables y sin ascitis o edemas, escenario diferente al de los pacientes internados por ICD, en los que los valores de creatinina (y de filtrado) pueden variar de acuerdo al grado de congestión venosa, volumen minuto, la activación neurohormonal, la actividad inflamatoria, al efecto del balance negativo con diuréticos o al uso de medicamentos potencialmente nefrotóxicos, entre otros factores. (27, 28)

Se han hecho varios intentos para calcular un “*clearance* dinámico” (6, 29-32). Estas fórmulas se basan en el principio del balance de la masa de creatinina, que relaciona su producción con su pérdida, objetivada por un cambio de concentración plasmática de creatinina en diferentes tomas, y varían en su cálculo matemático. Poder calcular un *clearance* dinámico de forma simple, a partir de mediciones accesibles y ampliamente disponibles –como ocurre con la fórmula de Chen y cols. (18), disponible incluso en aplicaciones para celular (33)–, parece ser una forma lógica de evaluar la función renal cambiante en el escenario agudo. Esta fórmula se ha evaluado en otros escenarios clínicos, como en los posoperatorios de cirugía cardíaca (34) o en los pacientes de terapia intensiva (35, 36), con buenos resultados, y ya se está incorporando a las guías de manejo de los pacientes renales. (37, 38)

Variable	OR	IC95%	P
Edad (x año)	1,03	1,01-1,05	<0,002
Género femenino	1,15	0,72-1,85	0,056
HTA	1,12	0,65-1,94	0,67
DBT	0,91	0,52-1,54	0,70
MDRD < 60 ml/min/1,73 m ²	8,85	4,2-18,6	< 0,001
CKD-epi < 60 ml/min/1,73 m ²	4,95	2,55-9,57	< 0,001

Tabla 3. Análisis multivariado para predecir TFGD < 60 ml/min.

En nuestro trabajo, la TFGD demostró poder identificar a los pacientes que desarrollarían el evento combinado en la internación en forma estadísticamente significativa ($p < 0,01$). Sin embargo, la mediana de la TFGD del grupo con IRA/muerte vs. sin IRA/muerte fue de 50,7 (RIC 25-75%: 38,3-66,4) vs. 57,5 (RIC 25-75%: 44,7-72,3) ml/kg/min. Esta superposición de valores en los intervalos de confianza hace que, pese a ser significativa la diferencia hallada, esta carezca de relevancia clínica. (39) Asimismo, el área de 0,6 obtenida mediante curva ROC también refleja una pobre correlación con eventos, con una sensibilidad del 67% y una especificidad del 43%. Dicho de otra manera, se podría detectar a casi 7 de cada 10 pacientes que desarrollarían IRA + muerte, pero nos equivocariamos en el pronóstico en más de la mitad. Lamentablemente, no existe por el momento ningún factor pasible de eventual modificación que nos permita predecir el desarrollo de IRA/muerte en los pacientes internados por ICD.

Limitaciones del estudio

Quizá la mayor limitación es la falta de un *gold standard* para definir la IRA en la actualidad y que se tengan que utilizar valores de creatinina para ello. Además, dado que se requieren valores de creatinina evolutivos, no podría aplicarse en los pacientes que fallecen en las primeras 24 horas del ingreso hospitalario.

CONCLUSIONES

La tasa dinámica del filtrado glomerular es una variable sencilla de obtener y de bajo costo que, si bien resulta ser un predictor independiente de desarrollo de insuficiencia renal y mortalidad intrahospitalaria en pacientes internados por insuficiencia cardíaca descompensada, carece de relevancia clínica por su baja especificidad.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/Material suplementario).

BIBLIOGRAFÍA

1. Fairman E, Thierer J, Rodríguez L, Blanco P, Guetta J, Fernández S, y cols. Registro Nacional de Internación por Insuficiencia Cardíaca 2007. *Rev Argent Cardiol* 2009;77:33-9.
2. Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, Forman DE, Loh E, Massie BM, et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail* 2002;8:136-41. <http://doi.org/fd2ggh>
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJ, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200. <http://doi.org/gbv2k3>
4. Damman K, Valente MA, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen

- DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;35:455-69. <http://doi.org/rr3>
5. Damman K, Navis G, Voors AA, Asselbergs FW, Smilde TD, Cleland JG, et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2007;13:599-608. <http://doi.org/b4f6sb>
6. Chen S. Retooling the creatinine clearance equation to estimate kinetic GFR when the plasma creatinine is changing acutely. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:877-88. <http://doi.org/f42c85>
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Inter* 2012;2 (Suppl 1):1-138.
8. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol* 2014;171:368-76. <http://doi.org/f5qn7d>
9. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J* 2015;36:1437-44. <http://doi.org/f7g5xh>
10. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1527-39. <http://doi.org/c6hchp>
11. Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, Forman DE, Loh E, Massie BM, et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail* 2002;8:136-41. <http://doi.org/fd2ggh>
12. Testani JM, Chen J, McCauley BD, Kimmel SE, Shannon RP. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation* 2010;122:265-72. <http://doi.org/dsjzrt>
13. Metra M, Davison B, Bettari L, Sun H, Edwards C, Lazzarini V, et al. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function. *Circ Heart Fail* 2012;5:54-62. <http://doi.org/d66dcz>
14. Shirakabe A, Hata N, Kobayashi N, Okazaki H, Matsushita M, Shibata Y, et al. Worsening renal function definition is insufficient for evaluating acute renal failure in acute heart failure. *ESC Heart Fail* 2018;5:322-31. <http://doi.org/czs9>
15. Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ; ADHERE Scientific Advisory Committee, Study Group, and Investigators. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA* 2005;293:572-80. <http://doi.org/dnzcgv>
16. Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM, Stough WG, Gheorghiane M, Greenberg BH, et al; OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *J Am Coll Cardiol* 2008;52:347-56. <http://doi.org/cqn86f>
17. Belziti C, Bagnati R, Ledesma P, Vulcano N, Fernández S. Empeoramiento de la función renal en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda descompensada: incidencia, predictores y valor pronóstico. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:294-302. <http://doi.org/bhsz9h>
18. Casado H, Montero M, Formiga F, Camafort M, Sánchez C, Muela A y cols. Grupo RICA. Función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca: valor pronóstico. *Rev Clin Esp* 2012;212:119-26. <http://doi.org/f2ff6w>
19. Katsanos S, Bakosis G, Frogudaki A. Acute heart failure syndrome in the elderly. *Continuing Cardiology Education* 2017;3:93-6. <http://doi.org/czth>
20. Perna ER, Coronel ML, Címbaro Canella JP, Echazarreta D. Revisión de insuficiencia cardíaca en Argentina Avances y retrocesos luego de dos décadas de registros y más de 19000 pacientes incluidos. *Insuf Card* 2015;10:2-10.
21. Lassus J, Harjola VP. Cystatin C: a step forward in assessing kidney function and cardiovascular risk. *Heart Fail Rev* 2012;17:251-61. <http://doi.org/b7wr7g>

22. Damman K, van der Harst P, Smilde TD, Voors AA, Navis G, van Veldhuisen DJ, et al. Use of cystatin C levels in estimating renal function and prognosis in patients with chronic systolic heart failure. *Heart* 2012;98:319-324. <http://doi.org/fv7s6d>
23. Dupont M, Sherestha K, Singh D, Awad A, Kovach C, Scarpino M, et al. Lack of significant renal tubular injury despite acute kidney injury in acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2012;14:597-604. <http://doi.org/f32m8n>
24. Aghel A, Shrestha K, Mullens W, Borowski A, Tang WH. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in predicting worsening renal function in acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2010;16:49-54. <http://doi.org/dbfj3v>
25. Damman K, Van Veldhuisen DJ, Navis G, Vaidya VS, Smilde TD, Westenbrink BD, et al. Tubular damage in chronic systolic heart failure is associated with reduced survival independent of glomerular filtration rate. *Heart* 2010;96:1297-302. <http://doi.org/bcff4c>
26. Ahmad T, Jackson K, Veena BA, Rao S, Wilson SW, Tang, M, et al. Worsening Renal Function in Patients With Acute Heart Failure Undergoing Aggressive Diuresis Is Not Associated With Tubular Injury. *Circulation* 2018;137:2016-28. <http://doi.org/crtr>
27. Forman DE, Butler J, Wang Y, Abraham WT, O'Connor CM, Gottlieb SS, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:61-7. <http://doi.org/djmnxc>
28. Shamseddin MK, Parfrey PS. Mechanisms of the cardiorenal syndromes. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:641-9. <http://doi.org/fbtfjk>
29. Jelliffe RW, Jelliffe SM. A computer program for estimation of creatinine clearance from unstable serum creatinine levels, age, sex, and weight. *Math Biosci* 1972;14:17-24. <http://doi.org/cx8vj2>
30. Chiou WL, Hsu FH. A new simple and rapid method to monitor the renal function based on pharmacokinetic consideration of endogenous creatinine. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1975;10:315-30.
31. Moran SM, Myers BD. Course of acute renal failure studied by a model of creatinine kinetics. *Kidney Int* 1985;27:928-37. <http://doi.org/ct96j9>
32. Yashiro M, Ochiai M, Fujisawa N, Kadoya Y, Yamata T. Evaluation of estimated creatinine clearance before steady state in acute kidney injury by creatinine kinetics. *Clin Exp Nephrol* 2012;16:570-9. <http://doi.org/f36477>
33. https://qxmd.com/calculate/calculator_367/kinetic-egfr-kegfr
34. Seelhammer TG, Maile MD, Heung M, Haft JW, Jewell ES, Engoren M. Kinetic estimated glomerular filtration rate and acute kidney injury in cardiac surgery patients. *J Crit Care* 2016;31:249-54. <http://doi.org/f729vm>
35. Oliveira Marques F, Oliveira SA, Lima e Souza PF, Gomes Nojoza WG, da Silva Sena M, Ferreira TM, et al. Kinetic Estimated glomerular filtration rate in critically ill patients: beyond the acute kidney injury severity classification system. *Critical Care* 2017;21:280. <http://doi.org/gcmsew>
36. O'Sullivan ED, Doyle A. The clinical utility of kinetic glomerular filtration rate. *Clin Kidney J* 2017;10:202-8.
37. Chen S. Kinetic Glomerular Filtration Rate in Routine Clinical Practice-Applications and Possibilities. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018;25:105-14. <http://doi.org/gc8qz8>
38. Pickkers P, Ostermann, M, Joannidis M. The intensive care medicine agenda on acute kidney injury. *Intensive Care Med* 2017;43:1198-209. <http://doi.org/gbvkqb>
39. Van Rijn M, Bech A, Bouyer J, van den Brand JA. Statistical significance versus clinical relevance. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:ii6-ii12.