

Cistatina C como predictor de síndrome cardiorenal y mal pronóstico en pacientes internados por insuficiencia cardíaca aguda y función renal normal

Cystatin C as Marker of Cardiorenal Syndrome and Poor Prognosis in Patients Hospitalized with Acute Heart Failure and Normal Renal Function

IVÁN CONSTANTIN*¹, CARLOS F. VARELA², SANTIAGO L. DEL CASTILLO³, FRANCISCO ROMEO¹, EZEQUIEL GUZZETTI¹, PAULA L. CITTERIO¹, GUSTAVO GRELONI², GUILLERMO J. ROSA DIEZ², RODOLFO PIZARRO^{MTSAC, 1}, CÉSAR A. BELZITI^{MTSAC, 1}

RESUMEN

Introducción: El desarrollo de disfunción renal en el contexto de una falla cardíaca aguda se conoce como síndrome cardiorenal (SCR) tipo 1. El empeoramiento de la función renal (EFR) durante la internación es un predictor de mal pronóstico. La cistatina C ha surgido como un marcador de función renal alternativo a la creatinina.

Objetivo: Demostrar la utilidad clínica de la cistatina C como predictor de EFR y factor pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda y sin disfunción renal evaluada por creatinina al ingreso.

Material y métodos: Se llevó a cabo un estudio observacional, prospectivo, de pacientes consecutivos con diagnóstico de insuficiencia cardíaca aguda y sin disfunción renal, definida como un valor de creatinina < 1,3 mg/dl al ingreso. Se realizó un dosaje de cistatina C al ingreso. El punto final primario fue EFR y los secundarios fueron mortalidad hospitalaria, mortalidad total y reinternación por insuficiencia cardíaca.

Resultados: Se incluyeron 166 pacientes con una mediana de edad de 85 años (IIC 77,7-89). La incidencia de EFR fue del 29,7%, con una mortalidad hospitalaria del 3,1% y una mortalidad total del 24,4%. La mediana de seguimiento fue de 193 días. El valor de cistatina C fue significativamente mayor en los pacientes que desarrollaron EFR ($1,72 \pm 0,58$ mg/dl vs. $1,51 \pm 0,41$ mg/dl; $p = 0,03$) y en los pacientes que murieron en el seguimiento ($1,76 \pm 0,49$ mg/dl vs. $1,51 \pm 0,46$ mg/dl; $p = 0,004$). La cistatina C resultó un predictor independiente de mortalidad (OR 3,03, IC 95% 1,22-7,47) y de EFR (OR 2,38, IC 95% 1,02-5,5) en el análisis multivariado. Se halló un punto de corte óptimo de 1,6 mg/dl de cistatina, con una sensibilidad del 61,22% y una especificidad del 60,34% para el desarrollo de EFR y del 61,54% y 61,98%, respectivamente, para mortalidad total.

Conclusión: El valor de cistatina C al ingreso es predictor de desarrollo de EFR durante la internación y de mayor mortalidad en esta población con insuficiencia cardíaca aguda y función renal conservada al ingreso.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca - Síndrome cardiorenal - Cistatina C

ABSTRACT

Background: The development of renal dysfunction in patients hospitalized for acute heart failure is known as cardiorenal syndrome (CRS). Worsening renal function (WRF) during hospitalization is associated with poor prognosis. Cystatin C has emerged as an alternative renal function marker to creatinine.

Objective: The aim of this study was to demonstrate the usefulness of cystatin C as predictor of WRF and prognostic factor in patients with acute heart failure and normal renal function assessed by creatinine level on admission.

Methods: A prospective, observational study was performed on consecutive patients with acute heart failure and normal renal function defined as serum creatinine <1.3 mg/dL on admission. Cystatin C was measured on admission. The primary endpoint was WRF, and secondary endpoints were in-hospital mortality, total mortality and rehospitalization for heart failure.

Results: A total of 166 patients were included in the study. Median age was 85 years (IQR 77.7-89 years). The incidence of WRF was 29.7%, with in-hospital mortality of 3.1% and total mortality of 24.4%. Median follow-up was 193 days. Serum cystatin C was significantly higher in patients who developed WRF (1.72 ± 0.58 mg/dL vs. 1.51 ± 0.41 mg/dL, $p=0.03$) and in patients who died during follow up (1.76 ± 0.49 vs. 1.51 ± 0.46 , $p=0.004$). Multivariate analysis showed that cystatin C was an

REV ARGENT CARDIOL 2016;84:15-20. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v84.i1.7649>

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO: Rev Argent Cardiol 2016;84:1-3. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v84.i1.7656>

Recibido: 09/11/2015 - Aceptado: 23/11/2015

Dirección para separatas: Dr. Iván Constantin - Instituto de Medicina Cardiovascular Hospital Italiano de Buenos Aires - Perón 4190, Nivel 0 - (1199) CABA - e-mail: ivan.constantin@hospitalitaliano.org.ar

Este trabajo ha sido ganador del Premio Fundación Dr. Pedro Cossio en el 41 Congreso Argentino de Cardiología 2015

Hospital Italiano de Buenos Aires

^{MTSAC} Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

* Para optar a Miembro Activo de la Sociedad Argentina de Cardiología

[§] Para optar a Miembro Adherente de la Sociedad Argentina de Cardiología

¹ Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires

² Servicio de Nefrología, Hospital Italiano de Buenos Aires

independent predictor of mortality (OR 3.03, 95% CI 1.22-7.47) and WRF (OR 2.38, 95% CI 1.02-5.5). The optimal cystatin C cutoff point was 1.6 mg/dL, with 61.22% sensitivity and 60.34% specificity for the development of WRF, and 61.54% sensitivity and 61.98% specificity for total mortality.

Conclusion: Cystatin C on admission is a predictor of in-hospital WRF and increased mortality in this population hospitalized with acute heart failure and preserved renal function.

Key words: Heart Failure - Cardio-Renal Syndrome - Cystatin C

Abreviaturas

EFR	Empeoramiento de la función renal	SCR	Síndrome cardiorrenal
IIC	Intervalo intercuartil	TFG	Tasa de filtrado glomerular

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca es una entidad con elevada tasa de morbimortalidad. Una gran proporción de pacientes que requieren internación por este cuadro presentan además grados variables de disfunción renal. (1, 2) La interacción entre la disfunción cardíaca y la renal es conocida como síndrome cardiorrenal (SCR). (3, 4) Dentro de este cuadro, el producido por una falla cardíaca aguda y que desencadena disfunción renal se conoce como SCR tipo 1. (5)

La fisiopatología de este fenómeno es compleja y depende en gran medida del contexto clínico. Participan principalmente alteraciones en la presión de perfusión renal (caída de la perfusión renal por hipoflujo y/o aumento de la presión venosa central) y alteraciones neurohormonales. (6, 7) El empeoramiento de la función renal (EFR) durante una internación por insuficiencia cardíaca aguda se evidencia en el 21-45% de los pacientes (8-11) y ha demostrado que es un factor de peor pronóstico (2, 8, 12-14) (más días de internación, mayor mortalidad hospitalaria y en el seguimiento). La edad > 80 años, la tasa de filtrado glomerular (TFG) < 60 ml/min y la hipotensión arterial al ingreso se han demostrado como predictores independientes de EFR. (8)

Debido a las distintas formas de presentación y variantes fisiopatológicas, el diagnóstico de SCR no es sencillo. Los valores séricos de creatinina se utilizan en la práctica clínica general para estimar la TFG; sin embargo, presenta algunas limitaciones, ya que su producción depende de la masa muscular y los valores séricos pueden permanecer normales en distintas situaciones, como edad avanzada, enfermedades crónicas, desnutrición o exceso de agua libre. En consecuencia, a pesar de una falla renal ya establecida, en muchas ocasiones el diagnóstico de SCR se retrasa 24-48 horas. (15)

Debido a estas falencias, en los últimos años han surgido nuevos biomarcadores con la capacidad de detectar disminuciones de la TFG en forma más precoz. La cistatina C es una proteína endógena de 13 kDa que se produce en células nucleadas del organismo en forma relativamente constante. Es filtrada por el glomérulo, y a nivel tubular se reabsorbe y se cataboliza en forma completa. Sus niveles séricos no dependen de la masa muscular, la edad, la raza, la enfermedad hepática ni de las infecciones. (16) A diferencia de la creatinina, las alteraciones en la TFG pueden verse con más rapidez y de forma más precisa determinando la concentración

sérica de cistatina C, (15) lo que la convierte en un marcador precoz de falla renal en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda. Tanto la concentración sérica de cistatina C al ingreso como su aumento durante la internación han demostrado tener valor pronóstico en distintos estudios. (14, 17-20) Sin embargo, las poblaciones evaluadas mostraban un amplio espectro de función renal al ingreso, ya que solo se excluían los pacientes en hemodiálisis y/o con disfunción renal grave. (20-23) Se desconoce si la cistatina C podría conservar su valor pronóstico en pacientes con función renal "normal" al ingreso de acuerdo con el valor de creatinina sérica.

El diagnóstico precoz de EFR permitiría ajustar el tratamiento médico, desde un aumento de la dosis de diuréticos, evitar o retrasar la utilización de drogas nefrotóxicas hasta una potencial ultrafiltración temprana.

El objetivo de este estudio es demostrar la utilidad clínica de la cistatina C como predictor de EFR y como factor pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda y sin disfunción renal al ingreso, definida como una creatininemia < 1,3 mg/dl.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio observacional, prospectivo, de pacientes consecutivos internados en un hospital de alta complejidad de la Capital Federal desde enero de 2013 hasta diciembre de 2014, con diagnóstico de insuficiencia cardíaca aguda, mayores de 18 años y sin disfunción renal, definida como un valor de creatininemia al ingreso < 1,3 mg/dl. Se excluyeron los pacientes con valvulopatías graves en plan quirúrgico a corto plazo, que hubieran recibido contraste yodado 2 días antes o hasta 5 días después del ingreso, que estuvieran cursando un síndrome coronario agudo o se encontraran en lista de trasplante cardíaco. Se obtuvieron muestras de sangre para dosaje de cistatina C dentro de las primeras 24 horas del ingreso. Se definió EFR al incremento del valor de creatinina desde el ingreso de al menos 0,3 mg/dl dentro de los primeros cinco días de la internación. El punto final primario fue EFR y los puntos finales secundarios fueron mortalidad hospitalaria, reinternación por insuficiencia cardíaca aguda y mortalidad total. El seguimiento se realizó a través de la historia clínica informatizada y/o de forma telefónica.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como media y desviación estándar o mediana e intervalo intercuartil (IIC) según fueran o no de distribución normal. Las variables categóricas se expresan como porcentajes. La comparación de variables

continuas se realizó con la prueba de Student o el Wilcoxon *rank sum test* según su distribución. Las variables categóricas se analizaron con la prueba de chi cuadrado.

Se realizó un análisis ROC determinando el área bajo la curva con el objeto de evaluar la precisión de la cistatina C para discriminar los pacientes que desarrollaron eventos. Para determinar el punto de corte óptimo de cistatina C se utilizó el índice de Youden. Se desarrolló un modelo multivariado incluyendo las variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariado o que fueran consideradas clínicamente relevantes. Se realizó un análisis de sobrevida (Kaplan-Meier) dividiendo a la población total según el punto de corte óptimo de cistatina C obtenido en el análisis ROC. Se compararon ambas curvas de sobrevida utilizando la prueba de riesgos proporcionales de Cox. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Todos los análisis se realizaron con el programa estadístico Stata 12.0 (Stata Statistical Software, versión 12.0, Stata Corporation).

Consideraciones éticas

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del centro.

RESULTADOS

Se incluyeron 166 pacientes con una mediana de edad de 85 años (IIC 77,7-89). En la Tabla 1 se detallan las características generales de la población. La incidencia de EFR fue del 29,7%, la mortalidad hospitalaria fue del 3,1% y la mortalidad total fue del 24,4%. La mediana de seguimiento fue de 193 días (IIC 62-314). Los valores de cistatina C al ingreso fueron significativamente mayores en los pacientes que desarrollaron EFR ($1,72 \pm 0,58$ mg/dl *vs.* $1,51 \pm 0,41$ mg/dl; $p = 0,03$) y en los que murieron durante el seguimiento ($1,76 \pm 0,49$ mg/dl *vs.* $1,51 \pm 0,46$ mg/dl; $p = 0,004$) (Figura 1). No hubo diferencias en los valores de cistatina C según mortalidad hospitalaria ($1,69 \pm 0,41$ mg/dl *vs.* $1,57 \pm 0,48$ mg/dl; $p = 0,58$) ni en reinternación ($1,6 \pm 0,5$ mg/dl *vs.* $1,47 \pm 0,4$ mg/dl; $p = 0,58$). Los pacientes que desarrollaron EFR presentaron una estadía hospitalaria ligeramente más prolongada [5 (IIC 4-7,5) *vs.* 4 días (IIC 3-6); $p = 0,003$] y una tendencia a mayor mortalidad intrahospitalaria (6,1% *vs.* 1,76%; $p = 0,14$) y mortalidad total (31,9% *vs.* 21,4%; $p = 0,16$), aunque sin diferencias estadísticamente significativas. La cistatina C resultó un predictor independiente de mortalidad (OR 3,03, IC 95% 1,22-7,47) y de EFR (OR 2,38, IC 95% 1,02-5,5) en el análisis multivariado (Tabla 2). La creatinemia al ingreso, que en el análisis univariado resultó predictor de EFR (OR 6,38, IC 95% 1,14-35,6), perdió significación estadística en el análisis multivariado (OR 2,44 IC 0,35-16,7).

En el análisis ROC del valor de cistatina C al ingreso se obtuvo un área bajo la curva de 0,6 para el desarrollo de EFR y de 0,65 para mortalidad (Figura 2). Se halló un punto de corte óptimo de 1,6 mg/dl de cistatina C para ambos puntos finales, con una sensibilidad y una especificidad del 61,54% y 61,98% para mortalidad total y del 61,22% y 60,34%, respectivamente, para el desarrollo de EFR. En el análisis de sobrevida dividiendo a la población según el punto de corte óptimo de cistatina

Tabla 1. Características generales de la población

	n = 166
Edad, años	85 (77,7-89)
Sexo masculino, %	29,5
Antecedentes de IC, %	66,6%
Enfermedad coronaria, %	21,7
Valvulopatía grave, %	30,9
FEy < 45%, %	34,4
Forma de presentación	
– EAP/congestión pulmonar, %	42,8
– Sobrecarga hídrica, %	53,6
– Bajo volumen minuto, %	1,2
Betabloqueantes, %	62,7
IECA/ARA II, %	55,6
Diuréticos, %	47,6
Antialdosterona, %	12,7
Cistatina C, mg/dl	$1,57 \pm 0,47$
Creatinina, mg/dl	$0,9 \pm 0,2$
TFG, ml/min/m ²	66 (55,7-81)
ProBNP, pg/dl	6.547 (1.941,5-8.331)
Días de internación	6,8 (3-7)
Días de seguimiento	193 (62-314)
EFR, %	29,7
Mortalidad hospitalaria, %	3,1
Reinternación por IC, %	27,8
Mortalidad total, %	24,4

IC: Insuficiencia cardíaca. FEy: Fracción de eyección. EAP: Edema agudo de pulmón. IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. ARA II: Antagonistas de los receptores de angiotensina II. TFG: Tasa de filtrado glomerular (volumen de filtrado glomerular calculado por MDRD). Pro-BNP: Propéptido natriurético cerebral. EFR: Empeoramiento de la función renal.

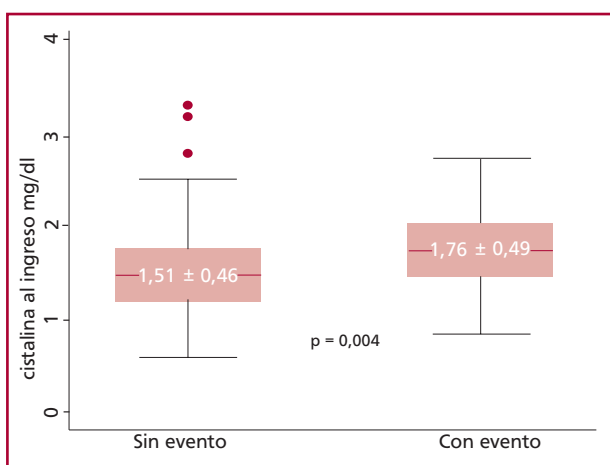


Fig. 1. Box plot de concentración de cistatina C al ingreso según mortalidad.

C se observó mayor mortalidad en el grupo de pacientes con cistatina C al ingreso $> 1,6$ mg/dl (RR 2,59; IC 95% 1,33-5,02; $p = 0,005$) (Figura 3).

DISCUSIÓN

Este es el primer trabajo que evalúa la utilidad de la cistatina C en pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca aguda y con función renal conservada. El hallazgo más significativo es que la cistatina C mantuvo su valor pronóstico en pacientes sin disfunción renal evidente según el valor de creatinina al ingreso.

El valor de creatininemia < 1,3 mg/dl como criterio de función renal “normal” utilizado en nuestro estudio podría haber sobrestimado la función renal (aproximadamente un 25% de los pacientes tenía una TFG < 60 ml/min/1,73 m²); sin embargo, a pesar de las limitaciones antes mencionadas, la creatinina continúa siendo ampliamente utilizada como parámetro de función renal en la gran mayoría de los centros de nuestro país. En este sentido, el aporte de las ecuaciones que utilizan la creatinina para estimar la TFG (MDRD, CKD-EPI, etc.) en el contexto de una falla renal aguda es un tema en continua revisión, ya que fueron desarrolladas para el seguimiento de pacientes con disfunción renal crónica (24) y además tienden a subestimar la TFG con creatininemias < 1,5 mg/dl. (25)

Tabla 2. Análisis multivariado para mortalidad y empeoramiento de la función renal

	OR	IC 95%	p
Mortalidad			
Cistatina C	3,02	1,22-7,47	0,01
Creatininemia	0,52	0,06-4,5	0,55
Edad	1,003	0,9-1,04	0,85
Función ventricular	0,87	0,62-1,23	0,62
EFR			
Cistatina C	2,38	1,02-5,53	0,04
Creatininemia	2,44	0,35-16,7	0,36
Edad	0,98	0,95-1,02	0,53
Función ventricular	1,09	0,91-1,3	0,33

EFR: Empeoramiento de la función renal.

Si bien en teoría un paciente con algún grado de insuficiencia renal crónica puede desarrollar un SCR durante una internación por insuficiencia cardíaca aguda, (3, 5) en general el manejo de estos pacientes ya se encuentra ajustado a su disfunción renal previa (p.

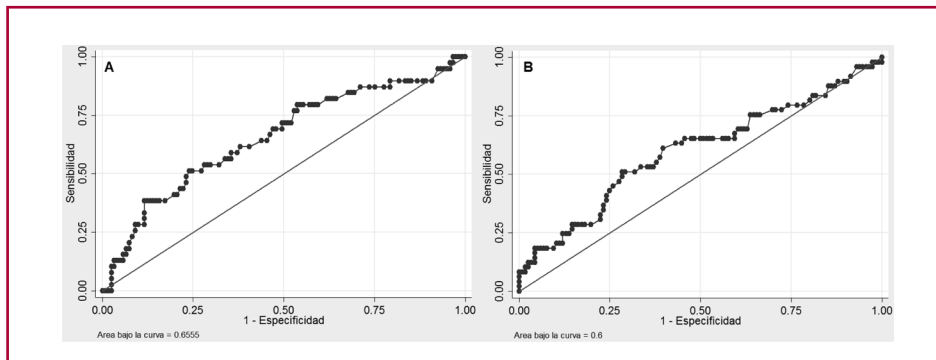


Fig. 2. Curva ROC de cistatina C para mortalidad (A) y empeoramiento de la función renal (B).

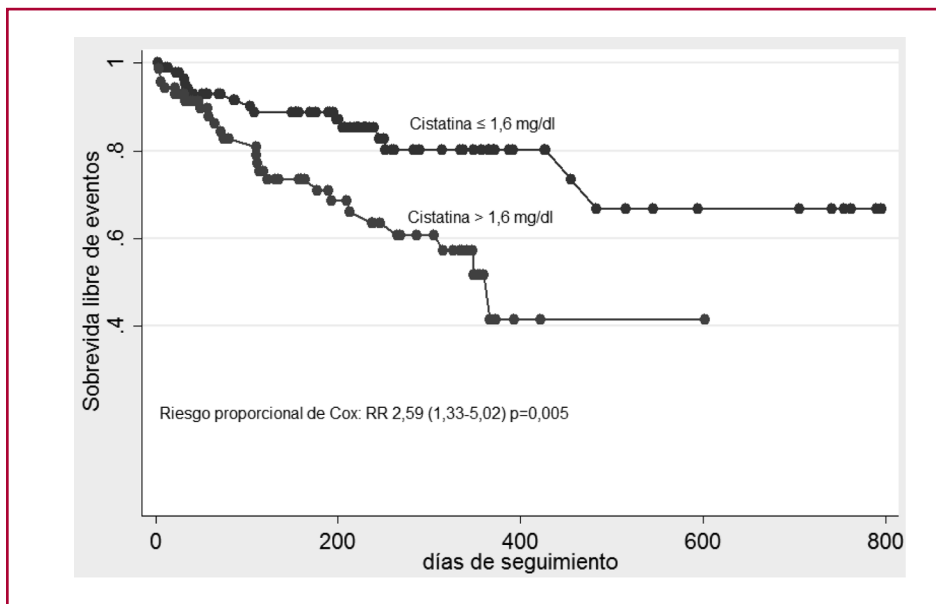


Fig. 3. Curva de supervivencia de acuerdo con el valor de cistatina C al ingreso.

ej., dosis de diurético más alta, utilización de contraste, inicio de drogas nefrotóxicas, etc.). En cambio, los valores elevados de cistatina C al ingreso en pacientes con función renal aparentemente normal según su valor de creatinemia permitirían adecuar el tratamiento y así evitar o disminuir la incidencia de EFR.

La urea plasmática ha demostrado que es un predictor de peor pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca. (26) Su excreción se encuentra reducida en la insuficiencia cardíaca aguda por la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, del sistema nervioso simpático y por el uso de diuréticos. Adicionalmente, la insuficiencia cardíaca genera un estado hipercatabólico que aumenta su producción, de modo que la concentración de urea plasmática no depende solo de la función renal, ya que también es un reflejo del nivel de activación del sistema neurohormonal y del estado metabólico. (27) La cistatina C sería un marcador más puro de función renal.

A diferencia de lo publicado por Lassus y colaboradores, (17) el EFR durante la internación no fue predictor de mayor mortalidad hospitalaria en nuestra población, y si bien existe evidencia contradictoria sobre el valor del EFR como marcador pronóstico, (9, 23, 28) esto pudo haber estado relacionado con el bajo número de muertes durante la internación.

Existe consenso en la literatura sobre la utilización de un aumento de 0,3 mg/dl de creatinemia como criterio de EFR; (29) sin embargo, el límite de tiempo en el cual se debe constatar este aumento fue variable en diferentes estudios. (8, 10, 17, 30, 31) La elección de una ventana de tiempo de 5 días utilizado en este análisis se basó en que es la estadía hospitalaria promedio de internación por insuficiencia cardíaca aguda. (32) Ventanas de tiempo más largas hubieran agregado confundidores difíciles de ajustar (infecciones intrahospitalarias, utilización de contraste, etc.) y ventanas más cortas hubieran disminuido la sensibilidad. En nuestro estudio no contamos con valores seriados de cistatina C. El EFR definido como aumento de 0,3 mg/dl de cistatina C durante la internación ha demostrado que posee valor pronóstico (13) y podría ser un marcador más sensible de EFR que el aumento de la creatinina durante la internación.

La edad es un predictor independiente de EFR (8) y, a su vez, tanto la concentración sérica de creatinina como las ecuaciones utilizadas para la estimación de la TFG basadas en este biomarcador se encuentran altamente influidas por ella. (25) Esto es de particular importancia en poblaciones aóneas como la incluida en nuestro trabajo (mediana de edad 85 años, IIC 77,7-89) y lo diferencia de estudios similares que incluyeron pacientes con promedios de edad más bajos (52-75 años). (13, 18, 19, 22, 33, 34)

Limitaciones

Entre las limitaciones de este estudio se encuentra el hecho de que se trata de un registro unicéntrico en un hospital de alta complejidad y centro de derivación, con

lo cual la población podría no ser representativa de todo el espectro de pacientes que ingresan por insuficiencia cardíaca aguda. Al igual que en estudios similares, no se realizó una medición directa de la TFG; no contamos con valores seriados de cistatina C para evaluar el valor pronóstico del EFR definido como aumento de los valores de cistatina C durante la internación.

CONCLUSIÓN

El valor de cistatina C al ingreso demostró ser un predictor independiente de desarrollo de EFR durante la internación y de mayor mortalidad en esta población con insuficiencia cardíaca aguda y función renal conservada al ingreso.

Agradecimiento

Los autores agradecen el esfuerzo realizado por la Dra. Patricia Sorroche del Laboratorio Central del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Declaración de conflicto 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. Dar O, Cowie MR. Acute heart failure in the intensive care unit: Epidemiology. *Crit Care Med* 2008;36:S3-8. <http://doi.org/djp7hx>
2. Campbell CY, Clarke W, Park H, Haq N, Barone BB, Brotman DJ. Usefulness of cystatin C and prognosis following admission for acute heart failure. *Am J Cardiol* 2009;104:389-92. <http://doi.org/b6zh5z>
3. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1527-39. <http://doi.org/c6hchp>
4. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal and renocardiac syndromes: The need for a comprehensive classification and consensus. *Nature clinical practice. Nephrology* 2008;4:310-1. <http://doi.org/fn2x54>
5. Ronco C, Cicoira M, McCullough PA. Cardiorenal syndrome type 1: Pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1031-42. <http://doi.org/f2mwmw>
6. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, Pauly DF, Fonarow GC, Shah M, et al. Cardiorenal interactions: Insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1268-74. <http://doi.org/cg37kh>
7. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. *Eur Heart J* 2005;26:11-7. <http://doi.org/c7xwm6>
8. Belziti CA, Bagnati R, Ledesma P, Vulcano N, Fernandez S. Worsening renal function in patients admitted with acute decompensated heart failure: Incidence, risk factors and prognostic implications. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:294-302. <http://doi.org/bhsz9h>
9. Metra M, Nodari S, Parrinello G, Bordonali T, Bugatti S, Danesi R, et al. Worsening renal function in patients hospitalised for acute heart failure: Clinical implications and prognostic significance. *Eur J Heart Fail* 2008;10:188-95. <http://doi.org/c9kf4m>
10. 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>
11. Klein L, Massie BM, Leimberger JD, O'Connor CM, Pina IL, Adams KF, Jr., et al. Admission or changes in renal function during hospitalization for worsening heart failure predict postdischarge survival: Results from the outcomes of a prospective trial of intravenous

milrinone for exacerbations of chronic heart failure (OPTIME-CHF). *Circ Heart Fail* 2008;1:25-33. <http://doi.org/bs2r2s>

12. Rudiger A, Harjola VP, Muller A, Mattila E, Salla P, Nieminen M, et al. Acute heart failure: Clinical presentation, one-year mortality and prognostic factors. *Eur J Heart Fail* 2005;7:662-70. <http://doi.org/fjdccr>

13. Lassus JP, Nieminen MS, Peuhkurinen K, Pulkki K, Siirila-Waris K, Sund R, et al. Markers of renal function and acute kidney injury in acute heart failure: Definitions and impact on outcomes of the cardio-renal syndrome. *Eur Heart J* 2010;31:2791-8. <http://doi.org/b6pzgg>

14. Hata N, Yokoyama S, Shinada T, Kobayashi N, Shirakabe A, Tomita K, et al. Acute kidney injury and outcomes in acute decompensated heart failure: Evaluation of the RIFLE criteria in an acutely ill heart failure population. *Eur J Heart Fail* 2010;12:32-7. <http://doi.org/b93qcx>

15. Cruz DN, Goh CY, Haase-Fielitz A, Ronco C, Haase M. Early biomarkers of renal injury. *Congest Heart Fail* 2010;16(Suppl 1):S25-31. <http://doi.org/bccv7m>

16. Zhu J YR, Wu H, et al. Cystatin C as a reliable marker of renal function following heart valve replacement surgery with cardiopulmonary bypass. *Clin Chim Acta* 2006;374:116-21. <http://doi.org/cjcpbz>

17. Lassus J, Harjola VP, Sund R, Siirila-Waris K, Melin J, Peuhkurinen K, et al. Prognostic value of cystatin C in acute heart failure in relation to other markers of renal function and NT-proBNP. *Eur Heart J* 2007;28:1841-7. <http://doi.org/bg6csp>

18. Manzano-Fernandez S, Januzzi JL, Jr., Boronat-Garcia M, Bonaque-Gonzalez JC, Truong QA, Pastor-Perez FJ, et al. Beta-trace protein and cystatin C as predictors of long-term outcomes in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:849-58. <http://doi.org/b2dcgj>

19. Kim H, Yoon HJ, Park HS, Cho YK, Nam CW, Hur SH, et al. Potentials of cystatin C and uric acid for predicting prognosis of heart failure. *Congest Heart Fail* 2013;19:123-9. <http://doi.org/9fx>

20. Rafouli-Stergiou P, Parissis J, Farmakis D, Bistola V, Nikolaou M, Vasiliadis K, et al. Prognostic value of in-hospital change in cystatin C in patients with acutely decompensated heart failure and renal dysfunction. *Int J Cardiol* 2015;182:74-6. <http://doi.org/9fz>

21. Naruse H, Ishii J, Kawai T, Hattori K, Ishikawa M, Okumura M, et al. Cystatin C in acute heart failure without advanced renal impairment. *Am J Med* 2009;122:566-73. <http://doi.org/c8t5nd>

22. Lassus JP, Harjola VP, Peuhkurinen K, Sund R, Mebazaa A, Siirila-Waris K, et al. Cystatin C, NT-proBNP, and inflammatory markers in acute heart failure: Insights into the cardiorenal syndrome. *Biomarkers* 2011;16:302-10. <http://doi.org/cq2554>

23. Inazumi H, Koyama S, Tanada Y, Fujiwara H, Takatsu Y, Sato Y. Prognostic significance of changes in cystatin C during treatment

of acute cardiac decompensation. *J Cardiol* 2015 (In Press). <http://doi.org/9f2>

24. Manzano-Fernandez S, Flores-Blanco PJ, Perez-Calvo JI, Ruiz-Ruiz FJ, Carrasco-Sanchez FJ, Morales-Rull JL, et al. Comparison of risk prediction with the CKD-EPI and MDRD equations in acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2013;19:583-91. <http://doi.org/9f3>

25. Jacobien C, Verhave M, Fesler P, Ribstein J, du Cailar G, Mimran AM. Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels: Influence of age and body mass index. *Am J Kidney Dis* 2005;46:233-41. <http://doi.org/bv4kkc>

26. Perez-Calvo JI, Ruiz-Ruiz FJ, Manzano-Fernandez S, Morales-Rull JL, Carrasco-Sanchez FJ, Amores-Arriaga B, et al. Renal function measurements and mortality in patients with acute heart failure. *Int J Cardiol* 2013;168:4990-1. <http://doi.org/9f4>

27. Schrier RW. Blood urea nitrogen and serum creatinine: Not married in heart failure. *Circ Heart Fail* 2008;1:2-5. <http://doi.org/fk9sw9>

28. Greene SJ, Gheorghide M, Vaduganathan M, Ambrosy AP, Mentz RJ, Subacius H, et al. Haemococoncentration, renal function, and post-discharge outcomes among patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: Insights from the everest trial. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1401-11. <http://doi.org/9f5>

29. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute kidney injury network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31. <http://doi.org/b64qw8>

30. 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>

31. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: Systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1987-96. <http://doi.org/dkr7tk>

32. Gheorghide M, Abraham WT, Albert NM, Greenberg BH, O'Connor CM, She L, et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA* 2006;296:2217-26. <http://doi.org/d4k9z8>

33. Ruan ZB, Zhu L, Yin YG, Chen GC. Cystatin C, N-terminal probrain natriuretic peptides and outcomes in acute heart failure with acute kidney injury in a 12-month follow-up: Insights into the cardiorenal syndrome. *J Res Med Sci* 2014;19:404-9.

34. Perez-Calvo JI, Ruiz-Ruiz FJ, Carrasco-Sanchez FJ, Morales-Rull JL, Manzano-Fernandez S, Galisteo-Almeda L, et al. Prognostic value of serum cystatin C and N-terminal pro B-type natriuretic peptide in patients with acute heart failure. *Eur J Int Med* 2012;23:599-603. <http://doi.org/9f6>