

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ

REZUMAT AL TEZEI DE DOCTORAT

EVALUAREA PROGNOȘTICULUI PE
TERMEN SCURT ȘI MEDIU A PACIENȚILOR
CU EDEM PULMONAR ACUT CARDIOGEN

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:

Prof. Univ. Dr. ION ROGOVEANU

STUDENT-DOCTORAND:

Dr. CRISTIAN MILITARU

CRAIOVA
2018

CUPRINS PE SCURT

PARTEA GENERALĂ

INTRODUCERE
FIZIOPLATOLOGIE
EPIDEMIOLOGIE
DIAGNOSTIC
MANAGEMENT
PROGNOSTIC

PARTEA PERSONALĂ

INTRODUCERE ȘI MOTIVAȚIE
MATERIAL ȘI METODĂ
REZULTATE
 STATISTICĂ DESCRIPIVĂ
 STATISTICĂ ANALITICĂ
DISCUȚII
LIMITĂRILE STUDIULUI ȘI DIRECȚII VIIOARE DE CERCETARE
CONCLUZII

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

CUVINTE CHEIE

edem pulmonar acut, insuficiență cardiacă acută, perioadă vulnerabilă, predictorii ai evoluției nefavorabile, model statistic de risc, presiune hidrostatică pulmonară, presiuni de umplere, activarea neurohormonală, prognostic pe termen scurt și mediu

PARTEA GENERALĂ

INTRODUCERE

Edemul pulmonar acut (EPA) cardiogen face parte din spectrul sindroamelor de insuficiență cardiacă acută (ICA) și reprezintă o urgență medicală des întâlnită, cu un tablou clinic specific, caracterizat de dispnee severă cu ortopnee și stază pulmonară (1).

Mortalitatea și morbiditatea cauzate de ICA reprezintă o problemă importantă de sănătate publică (2). Mai exact, s-a demonstrat că rata de evenimente adverse este deosebit de mare pe termen scurt și mediu după o internare, în așa numita perioadă vulnerabilă (3). Datele prognostice despre cazul particular al pacienților cu EPA sunt puține la număr și se limitează în special la perioada intraspitalicească (4).

FIZIOPATOLOGIE

Mecanismul fiziopatologic al EPA este reprezentat de mișcarea succesivă a fluidelor de la nivelul capilarului pulmonar la nivelul spațiului interstițial și apoi intraalveolar, determinând edem alveolar. Acest proces este determinat de creșterea ratei de filtrare endotelială care este direct proporțională cu permeabilitatea membranei capilare, cu presiunea hidrostatică intravasculară, cu presiunea osmolară interstițială și este invers proporțională cu presiunea hidrostatică interstițială și presiunea osmolară intravasculară. În cazul EPA cardiogen motivul creșterii patologice a ratei de filtrare transmembranare este creșterea presiunii hidrostatice intravasculare.

EPIDEMIOLOGIE

Edemul pulmonar acut este a doua cea mai întâlnită formă de prezentare din cadrul sindroamelor de ICA. Prevalența EPA în registrele de ICA prezintă o mare variabilitate, oscilând între 13 și 60% (Tabelul 1), explicată prin criteriile diferite de includere și de clasificare. Mortalitatea intraspitalicească a pacienților cu EPA a fost între 5.6 și 9.1%, fiind influențată de factori cum ar fi: TA la prezentare, FE, funcția renală, vârsta.

	RO-AHFS (5) România n = 3224	EHFS II (6) Europa n = 3580	ATTEND (7) Japonia n = 4842	ALARM HF (8) Internațional n = 4953	OFICA (9) Franța n = 1468	AHEAD (10) Cehia n = 4153	ESC-HF Pilot (11) Europa n = 1892
Prevalența EPA (%)	28.7	16.2	60	37	38	18.4	13.3
Mortalitatea intraspitalicească a EPA (%)	7.4	9.1	-	7.4	7.3	7.1	5.6

Tabelul 1. Prevalența și mortalitatea la pacienții cu EPA. Date din registrele naționale și internaționale de ICA. n = numărul total de pacienți cu ICA incluși.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul se bazează pe anamneză, examen clinic și date paraclinice. În general, cel mai des întâlnit motiv al internării este dispneea severă de repaus cu ortopnee, la care se mai pot adăuga și alte simptome în funcție de boala de bază sau de factorul precipitant. Examenul clinic reprezintă de cele mai multe ori cea mai importantă etapă în diagnosticul EPA. Examinarea clinică trebuie să înceapă cu evaluarea stării generale a pacientului. Aceasta este în cele mai multe cazuri alterată, însoțită de agitație psihomotorie din cauza dispneei severe de repaus. Auscultația pulmonară este elementul central în examinare și evidențiază stază pulmonară, exprimată prin prezența ralurilor subcrepitante. Ralurile subcrepitante sunt prezente bilateral, începând de la bazele pulmonare și acoperind cel puțin 1/2 din aria de proiecție a câmpurile pulmonare.

Examenul paraclinic va fi similar cu cel din toate sindroamele de ICA și va conține obligatoriu analizele sanguine uzuale (inclusiv determinarea gazometriei preferabil arteriale în faza acută), electrocardiograma (ECG), radiografia toracică și evaluare ecocardiografică transtoracică.

În ceea ce privește analizele sangvine, elementele cu valoare diagnostică și prognostică caracteristică sunt SaO_2 , peptidele natriuretice (BNP sau NTproBNP), funcția renală și ionograma serică. Astfel Rana *et al.* au demonstrat că o valoare a BNP <250 pg/ml face improbabilă cauza cardiacă și conduce diagnosticul spre EPA noncardiogen (12). În ceea ce privește funcția renală, în registrul ADHERE, valoarea ureei >43 mg/dl s-a dovedit a fi cel mai puternic predictor al mortalității intraspitalicești, urmată de valoarea scăzută a TA și valoarea creatininei la internare (13).

Radiografia toracică sau cardio-pulmonară este recomandată pentru toți pacienții cu EPA încă de la internare (14). Cel mai important element este aspectul pulmonar specific, care de altfel este necesar pentru obiectivarea stazei pulmonare și stabilirea diagnosticului de EPA.

Ecocardiografia transtoracică reprezintă investigația de primă intenție pentru evaluarea structurii și funcției inimii datorită largii disponibilități, costului redus și neinvazivității ei. Frația de ejeție (FE) a VS este cel mai adesea utilizat parametru pentru estimarea funcției sistolice a VS. Este de remarcat faptul că FE medie este în jur de 40%, dar și că aproximativ 40% dintre pacienții cu EPA au FE păstrată sau doar ușor afectată (vezi Tabelul 2). Această informație conduce la ideea că nu doar disfuncția sistolică poate să determine EPA, ci și disfuncția diastolică.

	RO-AHFS (4) România n = 924	EHFS II (6) Europa n = 581	ALARM HF (8) Internațional n = 1820	OFICA (9) Franța n = 631	AHEAD (10) Cehia n = 748
Fracția medie de ejeție a ventriculului stâng (%)	39.2	40	38.8	42	35

Tabelul 2. Valorile medii ale fracției de ejeție a ventriculului stâng la pacienții cu EPA.

MANAGEMENTUL

Managementul pacienților se clasifică pe de o parte medicamentos și nonmedicamentos, iar pe de altă parte în management de fază acută și de fază cronică. Ținând cont de faptul că EPA este o patologie acută, am insistat pe managementul în faza acută, tratamentul cronic nu este specific EPA, ci este comun în toate cazurile de ICC, bineînțeles în funcție de profilul patologic particular.

Dintre măsurile nonmedicamentoase recomandate în faza acută menționăm oxigenoterapia care este recomandată pentru toți pacienții cu $\text{SaO}_2 < 90\%$ sau $\text{PaO}_2 < 60\text{mmHg}$ (14). Dacă hipoxia se menține, în condițiile oxigenoterapiei pe mască, este necesară ventilația mecanică noninvazivă sau invazivă.

Managementul medicamentos acut își propune scăderea presiunii hidrostatice în circulația pulmonară. Cele mai utilizate terapii sunt în cazul EPA sunt diureticele și vasodilatatoarele. Diureticele cele mai utilizate sunt cele de ansă, mai exact furosemidul, administrat iv. în bolus sau infuzie continuă. În RO-AHFS, furosemidul iv. a fost administrat la 88.6% dintre pacienții cu EPA, iar în ALARM-HF la 94.9% (5,8). Efectul farmacologic al diureticelor de ansă este dublu. Pe de o parte acestea stimulează diureza și astfel scad volemia, iar pe de altă parte produc vasodilatație. Vasodilatatoarele sunt a doua clasă medicamentoasă ca utilizare după diuretice, folosirea lor fiind raportantă între 50 și 73% în faza acută din EPA (5,6,8). Administrarea lor este recomandată la pacienții cu congestie pulmonară și hipertensiune în combinație cu diureticele, însă vasodilatatoarele pot fi considerate și terapie de prima intenție în cazul EPA, având indicație IIa (14).

PROGNOSTIC

Mortalitatea intraspitalicescă a pacienților cu EPA a fost raportată ca fiind între 5.6 și 7.4%. Singurele date de prognostic specifice în cazul particular al EPA sunt rezultate din registrele RO-AHFS și ALARM-HF, restul datelor referindu-se în general la ICA. Astfel în RO-AHFS mortalitatea intraspitalicească a fost asociată cu vârsta avansată, prezența concomitentă a unui SCA, prezența aritmiilor ventriculare, valoarea crescută a ureei, blocul de ramură stângă., tratamentul cu inotrope și necesarul de ventilație mecanică (4). În ALARM-HF factorii predictorii ai decesului au fost tensiunea arterială scăzută, valoarea creatininei ≥ 1.4 mg/dl și istoricul de cardiomiopatii în antecedente (8).

Prognosticul după externare a fost puțin studiat în cazul specific al EPA. În recentul publicat registru ESC-HF-LT, Chioncel *et al.* au analizat prognosticul după externare ale tuturor sindroamelor de ICA separat. Astfel mortalitatea de orice cauză la 1 an al pacienților cu EPA a fost de 28.1% (15). Spitalizarea pentru orice cauză a fost de 39.7%, iar și mai important spitalizarea pentru IC a fost de 20.8%. Endpoint-ul compozit de deces de orice cauză și spitalizare pentru IC a fost atins de 40.6% dintre pacienții cu EPA la 1 an după externare (15).

PARTEA SPECIALĂ

INTRODUCERE ȘI MOTIVAȚIE

Motivația pentru acest studiu s-a născut din observația personală că mulți dintre pacienții care se prezentau la spital cu simptome de insuficiență cardiacă acută (ICA) prezentau multiple internări recente pentru aceeași simptomatologie. Aceste date sunt concordante cu cele din literatură care relevă și faptul că riscul cel mai mare de evenimente adverse este pe termen scurt și mediu după externare, așa numita *perioadă vulnerabilă* (3).

Astfel s-a născut ideea de a realiza un studiu prospectiv care să analizeze pacienții internați cu ICA și să îi urmărească pe parcursul internării, pe termen scurt și mediu pentru a descoperi care sunt factorii care prezic un prognostic negativ (deces sau reinternare). Am ales să studiem cazul specific al unui subgrup dintre sindroamele de ICA și nu a tuturor pacienților internați cu ICA deoarece aceasta ne-a permis scăderea variabilității lotului și astfel posibilitatea realizării unui studiu prospectiv detaliat. În ceea ce privește alegerea unui sindrom de ICA, cel mai bun candidat a fost EPA, pentru că numărul de pacienți este suficient de mare ca să permită o recrutare eficientă. Deasemenea EPA prezintă un profil clinic foarte specific, ușor de diagnosticat și diferențiat de alte forme de ICA. Evoluția pacienților cu EPA este caracterizată de o rată importantă de evenimente adverse după externare, ceea ce ne-ar permite realizarea unui model cu putere statistică.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul a fost observațional, prospectiv, de cohortă.

Criteriul de includere a fost diagnosticul de EPA cardiogen conform datelor clinice și paraclinice, așa cum este definit de ESC (1):

- Dispnee de repaus cu ortopnee și tahipnee
- Raluri subcrepitante în cel puțin jumătate din aria de proiecție a câmpurilor pulmonare
- Stază pulmonare evidențiată la radiografia toracică
- Saturația spontană a oxigenului <90% măsurată prin pulsoximetrie

Criteriile de excludere au fost:

- Prezența unor cauze noncardiace pentru EPA cum ar fi sindromul de detresă respiratorie, sepsisul sau aspirația
- Prezența unui infarct miocardic acut (STEMI sau NSTEMI)
- Imposibilitatea de colectare a datelor clinice sau paraclinice
- Imposibilitatea de urmărire după externare

În studiu au fost înrolați toți pacienții internați cu diagnosticul de EPA cardiogen în lunile februarie-mai 2016 la cele două spitale. Distribuția între cele 2 centre a fost astfel: 36 de la Spitalul Clinic de Urgență "Bagdasar-Arseni" și 34 de la Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova. Pentru fiecare pacient au fost înregistrați și studiați mai mult de 100 de parametri colectați din datele anamnestice, clinice, paraclinice și de urmărire.

REZULTATE

STATISTICĂ DESCRIPIVĂ

Un număr total de 70 de pacienți au fost incluși în studiu. Toți pacienții au fost urmăriți intraspitalicesc și telefonic la 1 lună și 6 luni. Vârsta medie a lotului de studiu a fost de 72.1 ± 9.5 ani, repartiția în funcție de sex a lotului a fost perfect echilibrată, adică 35 de bărbați și 35 de femei.

Cele mai întâlnite antecedente personale patologice au fost hipertensiunea arterială, fibrilația atrială (FiA), boala cardiacă ischemică și diabetul zaharat (DZ). Tensiunea arterială sistolică medie în studiul de față a fost de 166.8 mmHg, iar alura ventriculară (AV) medie a fost de 101.1 bpm. Doar 17 pacienți (24.2%) au prezentat edeme gambiere.

Dintre analizele de laborator merită menționată valoarea NTproBNP, fiindcă acesta reflectă în mod direct afectarea cardiacă și creșterea presiunilor de umplere. Valoarea medie la internare a fost de 8739.2 și la externare de 4159.9 pg/ml.

Parametrul ecografic	Valoarea medie obținută	Valoarea normală
FEVS (%)	39.5±11.4	52-72 (M), 54-74 (F)
VTD VS indexat (ml/m ²)	77.7±29.5; 82.3 (M), 73.1 (F)	34-74 (M), 29-61 (F)
Diametrul SIV (mm)	12.9±2.6; 12.7 (M), 13.2 (F)	6-10 (M), 6-9 (F)
S' septal VS (cm/s)	4.9±1.2	>6.5
E/e'	18.4±8.1	<14
TAPSE (mm)	18.4±4.3	>17
FAC VD (%)	40.3±7.8	>35
S' perete liber VD (cm/s)	10.7±2.5	>9.5
PAPs estimat (mmHg)	40.9±16.7	<37
Volum telesistolic AS indexat (ml/m ²)	53.7±22	16-34
Volum telesistolic AD indexat (ml/m ²)	33.6±12.1; 34.6 (M), 32.6 (F)	25±7 (M), 21±6 (F)

Tablelul 3. Valorile medii și normale ale parametrilor ecografici studiați. M = sex masculin; F = sex feminin; FEVS = fracția de ejecție a ventriculului stâng; VTD = volumul telediastolic; VS = venticulul stâng; SIV = septul interventricular; FAC = fractional area change; VD = venticulul drept; AD = atriu drept; AS = atriu stâng; PAPs = presiunea sistolică în artera pulmonară. Valorile normale stabilite consemnate din: (16,17)

Toți pacienții la care s-a putut aprecia funcția diastolică prin interogarea fluxului Doppler mitral au prezentat un grad de disfuncție diastolică. Din analiza anatomiei și funcției valvelor, menționăm faptul că 82.8% dintre pacienți au prezentat insuficiență mitrală moderată sau severă, că la 18.5% s-a evidențiat stenoză aortică medie sau severă și că 65.7% au avut insuficiență tricuspidiană moderată sau severă.

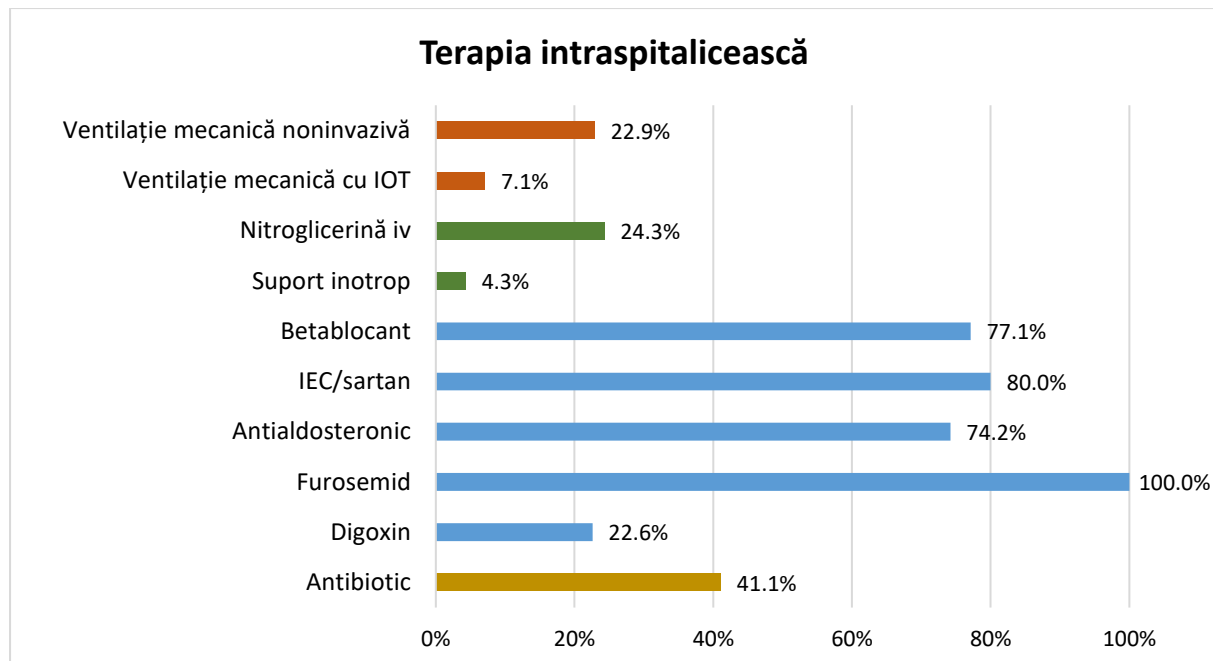


Figura 1. Terapia intraspitalicească la pacienții cu EPA.

STATISTICĂ ANALITICĂ

Durata medie a internării în lotul de studiu a fost de 7.19 ± 3.33 zile de internare. Din lotul de 70 de pacienți s-au înregistrat 3 decese intraspitalicești (4.3%). Niciun pacient nu a fost pierdut din urmărirea telefonică la 1 lună sau la 6 luni. La 1 lună s-au înregistrat 7 decese și 7 reinternări. La 6 luni s-au înregistrat încă 2 decese și 14 reinternări. În total 33 de pacienți (47.1%) au atins endpoint-ul compozit de reinternare sau deces la 6 luni.

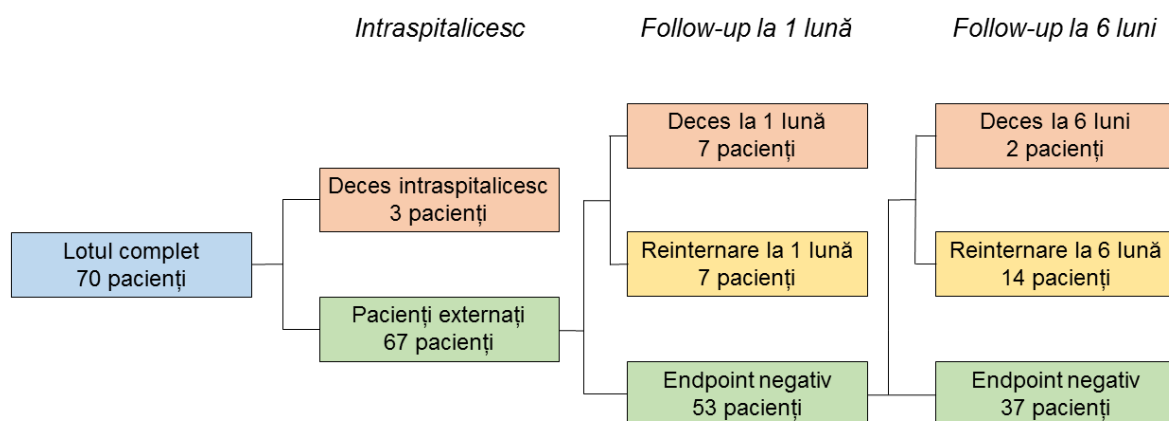


Figura 2. Evoluția lotului de pacienți în timpul internării, la 1 lună și la 6 luni.

În tabelul următor sunt prezentați o parte dintre parametrii studiați, mai exact cei care au înregistrat diferențe semnificative între grupul cu agravare și cel fără plus alți parametri care au fost identificați ca având valoare predictivă în studii anterioare însă nu și în studiul de față.

Parametru	Fără agravare	Cu agravare	p
Vârsta (ani)	69.30	75.24	0.0079
Sexul masculin (%)	45.95	54.55	0.4726
Diabet zaharat (%)	18.92	60.61	0.0003
TAs (mmHg)	176.46	159.82	0.0570
TAd (mmHg)	96.89	86.82	0.0436
Alura ventriculară (b/min)	102.86	99.30	0.6501
NTproBNP internare (pg/ml)	7233.56	10371.36	0.0294
NTproBNP externare (pg/ml)	3230.63	5121.31	0.0129
Creatinină internare (mg/dl)	0.99	1.26	0.0003
Creatinină externare (mg/dl)	0.99	1.28	0.0040
Na ⁺ internare (mmol/l)	139.36	137.79	0.0361
Fibrilație atrială (%)	13.52	51.52	0.0014
Lichid pleural (%)	10.81	36.36	0.0110
Fracția de ejeție (%)	39.47	39.64	0.9520
FAC VD (%)	45.76	37.66	0.0001
Volum AS indexat (ml/m ²)	49.24	66.97	0.0435
CPAP (%)	18.92	2727	0.4060
Nitroglicerină iv. (%)	13.51	26.36	0.1605

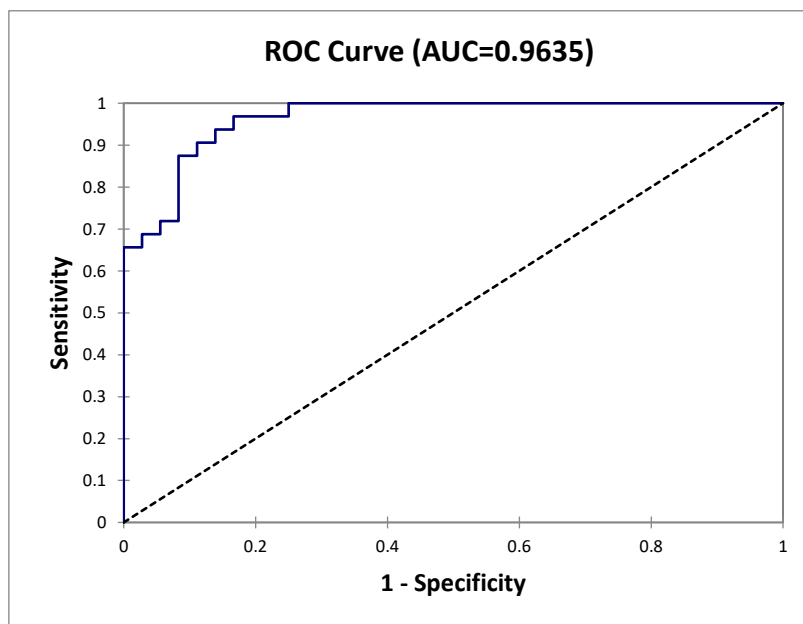
Tabelul 4. Valoriile medii ale parametrilor ecocardiografici și semnificația lor statistică.

Pentru a estima puterea de predicție individuală a variabilelor numerice, în ceea ce privește endpoint-ul, am calculat parametrii pentru ecuația de regresie logistică pentru fiecare dintre ele în parte. Pentru a găsi un model de regresie logistică, am folosit metoda de introducere treptată a variabilelor în ecuația de predicție.

În concluzie factorii care au impactul cel mai mare în a prezice evoluția lotului de studiu au fost vârsta, diabetul zaharat, creatinina la internare, ritmul (dacă este sau nu sinusal), prezența lichidului pleural (ca expresie a congestiei sistemice) și funcția VD (estimată prin FAC). Ecuația finală care va încadra pacienții în cei cu risc crescut pe termen scurt și mediu și cei fără risc crescut este:

$$\text{Pred(ENDPOINT)} = 1 / (1 + \exp(-(-9.10806 + 2.81117 * \text{Ritm} + 5.32147 * \text{DZ} + 4.40246 * \text{Lichid pleural} + 0.13426 * \text{Varsta} + 3.19685 * \text{Creatinina} - 0.20627 * \text{FAC VD})))$$

O valoare peste 0.5 este pozitivă, iar una sub 0.5 este negativă. Acest model prognostic are o sensibilitate de 87.50% și o specificitate de 88.89%.



DISCUȚII

Calcularea scorului de risc ar putea fi efectuată înainte de externare și ar putea direcționa atât terapia, cât și planul de urmărire. Astfel pacienții la risc ar putea beneficia de o evaluare suplimentară înainte de externare pentru a se determina dacă sunt într-adevăr stabili clinic și hemodinamic sau dacă ar putea beneficia de o prelungire a internării. O problemă în acest sens o reprezintă lipsa de locuri în spitalele de urgență, așa că ar putea fi necesar transferul într-un spital de boli cronice care însă să aiba un serviciu dedicat insuficienței cardiace și unde pacientul să fie urmărit până la stabilizarea completă.

Ulterior, după externare, pacienților la risc ar trebui să li se recomande un program de urmărire care să cuprindă vizite de reevaluare mai frecvente. Deasemenea pacienții ar trebui să fie instruiți să recunoască rapid semnele de decompensare a IC (agravarea dispneei sau a fatigabilității, apariția edemelor periferice, creșterea în greutate) și să se prezinte la medic dacă acestea apar.

LIMITĂRILE STUDIULUI ȘI DIRECȚII SUPLIMENTARE DE CERCETARE

Principala limitare a studiului este legată de numărul de pacienți studiați. Un alt impediment în aplicarea concluziilor în afara lotului de studiu este faptul că pacienții au fost recrutați din doar 2 spitale, ambele spitale universitare de urgență. Astfel ar fi necesară verificarea modelului predictiv și în cadrul altor unități sanitare care internează pacienți cu EPA.

În virtutea limitărilor enunțate mai sus considerăm că este necesară validarea suplimentară a modelului predictiv. Aceasta ar putea fi o etapă ulterioară cercetării prezentate în studiul de față.

CONCLUZII

Din analiza demografică a lotului studiat menționăm distribuția egală între sexe, cu femeile având o vârstă medie mai mare. Din punct de vedere al istoricului, aproximativ jumătate dintre pacienții incluși în studiu prezentau cel puțin o internare în ultimul an pentru IC. La examenul clinic se remarcăm valorile tensionale crescute la majoritatea pacienților.

Analiza ECG arată faptul că fibrilația atrială a fost cea mai des întâlnită tulburare de ritm, fiind prezentă la aproximativ 1/3 dintre pacienți. Ecocardiografia a evidențiat o largă distribuție fracției de ejeție de VS, de la normal la sever redusă, însă disfuncția diastolică a fost prezentă la toți pacienții din lot.

Aproximativ jumătate dintre pacienții cu EPA a prezentat evenimente adverse pe termen scurt și mediu după externare. Parametri care au avut o asociere semnificativă statistic cu evoluția au fost: vârsta, istoricul recent de internări pentru IC, tensiunea arterială, staza sistemică manifestată prin edeme gambiere și sindrom lichidian pleural, valoarea NTproBNP în special la externare, valoarea creatininei în special la internare, hiponatremia, funcția ventriculului drept, dimensiunea atriului stâng, prezența diabetului zaharat și a fibrilației atriale.

Folosind unii dintre acești parametri s-a elaborat un model prognostic cu o sensibilitate de 87.50% și o specificitate de 88.89%.

Studiul de față propune utilizarea acestui model prognostic specific pacienților cu EPA în vederea individualizării măsurilor terapeutice și planului de urmărire pentru pacienții aflați la risc. Aceasta ar putea permite scăderea ratei crescute de evenimente adverse pe termen scurt și mediu după externare.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ V, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008;**29**(19):2388–442.
2. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, Nodari S, Lam CSP, Sato N, Shah AN, Gheorghiade M. The Global Health and Economic Burden of Hospitalizations for Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2014;**63**(12):1123–33.
3. Jencks SF, Williams M V., Coleman EA. Rehospitalizations among Patients in the Medicare Fee-for-Service Program. *N Engl J Med*. 2009;**360**(14):1418–28.
4. Chioncel O, Ambrosy AP, Bubenek S, Filipescu D, Vinereanu D, Petris A, Christodorescu R, Macarie C, Gheorghiade M, Collins SP, Romanian Acute Heart Failure Syndromes study investigators. Epidemiology, pathophysiology, and in-hospital management of pulmonary edema. *J Cardiovasc Med*. 2016;**17**(2):92–104.
5. Chioncel O, Vinereanu D, Datcu M, Ionescu DD, Capalneau R, Brukner I, Dorobantu M, Ambrosy A, Macarie C, Gheorghiade M. The Romanian Acute Heart Failure Syndromes (RO-AHFS) Registry. *Am Heart J*. 2011;**162**(1):142–153.e1.
6. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola V-P, Hochadel M, Komajda M, Lassus J, Lopez-Sendon JL, Ponikowski P, Tavazzi L, EuroHeart Survey Investigators, Heart Failure Association, European Society of Cardiology. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J*. 2006;**27**(22):2725–36.
7. Sato N, Kajimoto K, Keida T, Mizuno M, Minami Y, Yumino D, Asai K, Murai K, Muanakata R, Aokage T, Sakata Y, Mizuno K, Takano T, TEND Investigators. Clinical features and outcome in hospitalized heart failure in Japan (from the ATTEND Registry). *Circ J*. 2013;**77**(4):944–51.
8. Parissis JT, Nikolaou M, Mebazaa A, Ikonomidis I, Delgado J, Vilas-Boas F, Paraskevaidis I, Mc Lean A, Kremastinos D, Follath F. Acute pulmonary oedema: clinical characteristics, prognostic factors, and in-hospital management. *Eur J Heart Fail*. 2010;**12**(11):1193–202.
9. Logeart D, Isnard R, Resche-Rigon M, Seronde M-F, de Groote P, Jondeau G, Galinier M, Mulak G, Donal E, Delahaye F, Juilliere Y, Damy T, Jourdain P, Bauer F, Eicher J-C, Neuder Y, Trochu J-N, Heart Failure of the French Society of Cardiology. Current aspects of the spectrum of acute heart failure syndromes in a real-life setting: the OFICA study. *Eur J Heart Fail*. 2013;**15**(4):465–76.
10. Spinar J, Parenica J, Vitovec J, Widimsky P, Linhart A, Fedorco M, Malek F, Cihalik C, Spinarová L, Miklik R, Felsoci M, Bambuch M, Dusek L, Jarkovsky J. Baseline characteristics and hospital mortality in the Acute Heart Failure Database (AHEAD) Main registry. *Crit Care*. 2011;**15**(6):R291.
11. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Metra M, Parissis J, Persson H, Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors A, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L, Heart Failure Association of ESC (HFA). EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey

- (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2010;**12**(10):1076–84.
12. Wharton G, Steeds R, Allen J, Phillips H, Jones R, Kanagala P, Lloyd G, Masani N, Mathew T, Oxborough D, Rana B, Sandoval J, Wheeler R, O’Gallagher K, Sharma V. A minimum dataset for a standard adult transthoracic echocardiogram: a guideline protocol from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract.* 2015;**2**(1):G9–24.
 13. Fonarow GC, Adams KF, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ, ADHERE Scientific Advisory Committee, Study Group and I. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA.* 2005;**293**(5):572.
 14. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;**37**(27):2129–200.
 15. Chioncel O, Mebazaa A, Harjola V-P, Coats AJ, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG, Laroche C, Seferovic PM, Anker SD, Ferrari R, Ruschitzka F, Lopez-Fernandez S, Miani D, Filippatos G, Maggioni AP, ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;**19**(10):1242–54.
 16. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt J-U. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Hear J – Cardiovasc Imaging.* 2015;**16**(3):233–71.
 17. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2016;**37**(1):67–119.