

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE “CAROL DAVILA”,
BUCUREȘTI**

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

**INSUFICIENȚA CARDIACĂ – VALIDAREA UNUI NOU MODEL
PREDICTIV DE MORBIMORTALITATE**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. CRINA JULIETA SINESCU

Student-doctorand:

LĂCRARU ANDREEA-ELENA

2022

CUPRINS TEZĂ DOCTORAT

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE.....	6
ABREVIERI ȘI SIMBOLURI	8
INTRODUCERE.....	11
PARTEA I - PARTEA GENERALĂ.....	14
CAPITOLUL 1. INSUFICIENȚA CARDIACĂ.....	15
1.1 Definiție și clasificare.....	15
1.2. Epidemiologie.....	18
1. 3.Fiziopatologie.....	20
1.4. Factorii favorizanți.....	21
1. 5. Diagnostic.....	22
1.5.1.Diagnostic clinic.....	22
1.5.1.1.Anamneza.....	22
1.5.1.2. Examenul clinic.....	23
1.5.2. Diagnostic paraclinic.....	23
1.5.2.1. Investigații imagistice.....	23
1.5.2.2. Investigații suplimentare.....	27
1.5.2.3. Investigații biologice.....	30

CAPITOLUL 2. PERIOADA VULNERABILĂ.....	44
2.1 Definiție.....	44
2.2. Clasificare.....	44
2.3.Fiziopatologie.....	45
2.4.Identificarea pacienților aflați la risc înalt.....	47
PARTEA A II-A – PARTEA SPECIALĂ.....	48
CAPITOLUL 3. IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE.....	49
CAPITOLUL 4. METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII.....	51
4.1 Populația de studiu.....	51
4.1.1.Criterii de includere în studiu.....	51
4.1.2. Criterii de excludere din studiu.....	51
4.2. Protocol de evaluare a pacienților.....	52
4.3. Analiza statistică.....	62
4.4. Consimțământ informat	65
CAPITOLUL 5. REZULTATE.....	66
5.1. Caracteristicile pacienților.....	66
5.2. Analiză descriptivă – profilul pacienților care s-au reinternat în perioada vulnerabilă.....	68
5.2.1. Analiza variabilelor categorice.....	69
5.2.1.1 Date demografice.....	69
5.2.1.2. Patologii existente și factori de risc.....	72

5.2.1.3. Caracteristicile clinice la prezentare.....	75
5.2.1.4. Date ECG analizate.....	78
5.2.1.5. Date biologice analizate.....	79
5.2.1.6. Date ecocardiografice analizate.....	87
5.2.1.7. Tratamentul administrat și reinternarea în perioada vulnerabilă.....	89
5.2.1.8. Complicațiile din timpul internării și reinternarea în perioada vulnerabil.....	91
5.2.1.9. Factorii precipitanți ai insuficienței cardiace reinternarea în perioada vulnerabilă.....	92
5.2.2. Analiza variabilelor cantitative.....	95
5.3. Analiză descriptivă – profilul pacienților cu mortalitate intraspitalicească.....	99
5.3.1. Analiza variabilelor categorice.....	99
5.3.1.1 Date demografice.....	99
5.3.1.2 Patologii existente și factori de risc.....	101
5.3.1.3. Caracteristicile clinice la prezentare.....	104
5.3.1.4 Date ECG analizate.....	105
5.3.1.5. Date biologice analizate.....	106
5.3.1.6. Date ecocardiografice analizate.....	111

5.3.1.7. Tratatamentul administrat și mortalitatea intraspitalicească.....	113
5.3.1.8. Complicațiile și mortalitatea intraspitalicească.....	114
5.3.1.9. Factorii precipitanți ai insuficienței cardiace și mortalitatea intraspitalicească.....	115
5.3.2. Analiza variabilelor continue.....	116
5.4. Analiză descriptivă – profilul pacienților cu mortalitate la 1 an.....	119
5.4.1. Analiza variabilelor categorice.....	119
5.4.1.1. Date demografice.....	119
5.4.1.2. Comorbidități și factori de risc.....	120
5.4.1.3. Caracteristicile clinice la prezentare.....	122
5.4.1.4. Date ECG analizate.....	123
5.4.1.5. Date biologice analizate.....	124
5.4.1.6. Date ecocardiografice analizate.....	127
5.4.1.7. Tratatamentul administrat și mortalitatea la 1 an.....	127
5.4.1.8. Complicațiile și mortalitatea la 1 an.....	129
5.4.1.9. Factorii precipitanți ai insuficienței cardiace și mortalitatea la 1 an.....	129
5.4.2. Analiza variabilelor continue.....	130
CAPITOLUL 6. ANALIZA PREDICTORILOR.....	133
6.1. Reinternarea în perioada vulnerabilă.....	134

6.2. Mortalitatea la 1 an.....	146
6.3. Mortalitatea intraspitalicească.....	157
CAPITOLUL 7. DISCUȚII.....	167
CAPITOLUL 8. CONCLUZII.....	178
CAPITOLUL 9. PARTICULARITĂȚI ȘI LIMITELE STUDIULUI.....	182
BIBLIOGRAFIE.....	183
ANEXE.....	196

INTRODUCERE

Insuficiența cardiacă (IC) este un sindrom clinic ce se caracterizează prin pierderea capacității inimii de a asigura un debit circulator necesar acoperirii nevoilor metabolice ale organismului sau asigură acest debit cu prețul creșterii simptomatice a presiunilor de umplere cardiacă [1].

De peste 25 de ani insuficiența cardiacă este considerată o urgență epidemiologică, numărul total al pacienților diagnosticați cu insuficiență cardiacă fiind tot mai mare de la un an la altul. Un lucru extrem de îngrijorător este reprezentat de tendința de apariție a IC la pacienți din ce în ce mai tineri și tranziția către insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție a ventriculului stâng prezervată [2-3].

Estimările actuale au arătat că în prezent există o tendință a creșterii speranței de viață cu 6 ani, dar se consideră că doar 5 ani sunt trăiți într-o stare bună de sănătate [4].

În pofida faptului că metodele de diagnosticare și tratament au evoluat foarte mult în ultimii ani, IC continuă să fie o problemă medicală și socio-economică majoră la nivel global, iar acest aspect va continua să se agraveze ca urmare a creșterii speranței de viață și a îmbătrânirii populației [5].

În România prevalența insuficienței cardiace este cu 4,76 % mai mare decât media globală, ajungând chiar și până la 15% în grupurile populaționale de peste 70 de ani, fiind considerată cea mai costisitoare afecțiune cardiovasculară [6].

În Statele Unite ale Americii într-un an sunt peste 1 milion de spitalizări pentru insuficiență cardiacă acută și după externare aproximativ 25% dintre ei se reinternează în următoarele 30 - 90 de zile [7].

Rezultatele mai multor studii au relevat că primele 90 de zile de la externarea pacientului cu insuficiență cardiacă reprezintă o perioadă cu risc mare de reinternare și

evenimente adverse cardiovasculare, ceea ce a determinat folosirea sintagmei “perioadă vulnerabilă”. Aceasta s-a observat că apare doar la anumiți pacienți, în special la cei cu semne reziduale de congestie sau cei cu markeri de risc crescut la externare [8-9].

„Perioada vulnerabilă” este reprezentată de primele 90 de zile de la externarea unui pacient cu IC acută și se caracterizează prin apariția/precipitarea semnelor și simptomelor de IC, cu sau fără decompensarea altor organe (ficat, rinichi, etc) ceea ce determină agravarea statusului clinic al pacientului și necesitatea de reinternare [10-13].

Având în vedere toate aceste date este important să identificăm pacienții cu risc înalt de a avea prognostic nefavorabil pe termen scurt și mediu, cu scopul de a individualiza managementul terapeutic al acestor pacienți în vederea îmbunătățirii prognosticului.

OBIECTIVELE STUDIULUI

În acest studiu mi-am propus să cercetez rolul anumitor factori în mortalitatea intraspitalicească, reinternarea în perioada vulnerabilă, respectiv mortalitatea la 1 an, cu scopul de a creiona un profil al pacientului cu insuficiență cardiacă pe baza căruia să realizez un model matematic care să estimeze probabilitatea de reinternare în perioada vulnerabilă, probabilitatea de mortalitate intraspitalicească și de mortalitate la 1 an. Crearea unui astfel de model matematic care să ne permită să estimăm aceste probabilități ar putea fi folosită pentru individualizarea managementului pacienților cu IC cu scopul de a preveni apariția decompensării, de a ameliora calitatea vieții și de a crește supraviețuirea în rândul acestor pacienți.

METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII

Studiul a fost de tip retrospectiv, s-a desfășurat în Clinica de Cardiologie a Spitalului Clinic de Urgență “ Bagdasar Arseni” din București, în perioada octombrie 2018 – octombrie 2019 și a înrolat 500 de pacienți cu IC. După aplicarea criteriilor de eligibilitate am inclus în acest studiu 198 de pacienți pentru a cerceta prin metode statistice rolul anumitor factori în probabilitatea de reinternare în perioada vulnerabilă, respectiv probabilitatea de mortalitate intraspitalicească și la 1 an.

Metodologia utilizată a constat în analizarea unui lot de pacienți cu IC înrolați conform criteriilor de eligibilitate menționate mai jos.

Criterii de includere:

- vârstă peste 18 ani,
- pacienți cu diagnosticul de IC clasa I-IV NYHA,
- pacienți la care s-a recoltat: NTproBNP, troponina I hs, presepsin, leucocite, lărgimea distribuției eritrocitare (RDW), presiunea de dioxid de carbon (PCO₂), creatinină, uree, sodiu și potasiu seric, clor seric ± acid uric, proteine serice totale, albumină.

Criterii de excludere

- boli neoplazice,
- boli autoimune,
- trombocitopenie severă,
- afecțiuni hepatice sau renale în stadii terminale,
- speranță de viață sub 1 an.

Datele analizate au fost extrase din foile de observație ale pacienților și din baza de date Hipocrate a spitalului “Bagdasar Arseni”.

Datele cu privire la reinternarea în perioada vulnerabilă și mortalitatea la 1 an au fost obținute fie telefonic, fie preluate din programul informatic Hipocrate.

Variabilele pe care le- am urmărit în acest studiu au fost reprezentate de:

- date demografice: vârstă, sex (femei/bărbați), mediu de proveniență (urban/rural), statut socio-economic (angajat/pensionar/ fără ocupație), înălțime, greutate și indicele de masă corporală (BMI);
- prezența tratamentului cronic pentru boala cardiovasculară cauzatoare de IC;
- prezența factorilor de risc cardiovascular: fumat, hipertensiune arterială, diabet zaharat;
- patologii prezente: boală cardiacă ischemică (BCI), fibrilație atrială (FiA), boală renală cronică (BRC), bronhopneumopatie cronică obstructivă (BPCO), anemie, accident vascular cerebral (AVC).
- modul de prezentare și statusul clinic: prezența semnelor și simptomelor de IC (conform clasificării New York Heart Association – NYHA), edem pulmonar acut (EPA), sindrom congestiv sistemic, șoc cardiogen.
- date biologice: peptid natriuretic atrial (NT pro BNP), troponină I Hs, D Dimeri, presiune de dioxid de carbon, presepsin, hemoglobină (Hb), RDW, sideremie, sindrom inflamator, creatinină, rată de filtrare glomerulară (RFG), uree, proteine, albumină, acid uric, glicemie, aspartataminotransferaza (TGO), alaninamonotransferaza (TGP), sodiu (Na^+), potasiu (K^+), clor (Cl^-).
- date ECG: ritm sinusal sau fibrilație atrială, tulburări de ritm ventricular.
- date ecocardiografice: fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS), prezența valvulopatiilor, prezența tulburărilor de cinetică segmentară, prezența hipertensiunii pulmonare (HTP).
- date cu privire la anatomia coronariană: prezența leziunilor coronariene semnificative (definite ca stenoză coronariană peste 50 %).
- date cu privire la tratamentul administrat: diuretic de ansă, diuretic tiazidic, antialdosteronic, nitrat, inotrop pozitiv, inhibitor de enzimă de conversie a angiotensinei sau sartan, betablocant, digitală.

- prezența complicațiilor pe parcursul internării
- numărul de zile de internare în Unitatea de Supraveghere și Tratament Avansat al pacienților Cardiaci Critici (USTACC);
- numărul total de zile de internare;
- mortalitatea intraspitalicească;
- reinternare în primele 90 de zile de la externare;
- mortalitate la 1 an de la externare;
- factorii declanșatori ai internării: dieta hipersodată, infecția acută de tract respirator, infecția acută de tract digestiv, infecția acută de tract uro-genital, saltul hipertensiv, sindromul coronarian acut, FiA.
- altele: necomplianța la tratament, tromboembolismul pulmonar, bloc atrioventricular de grad II sau III).

Lucrarea a fost structurată în trei părți. În prima parte, intitulată “ Metodologia generală a cercetării”, am prezentat datele și detaliile despre cum au fost prelucrate aceste date. A doua parte este denumită “Analiza descriptivă” unde am prezentat datele pacienților grupate după cele trei variabile principale de interes: reinternarea în perioada vulnerabilă, mortalitatea intraspitalicească și mortalitatea la 1. A treia parte, intitulată “Analiza predictorilor”, am dedicat-o cercetării cantitative avansate unde am analizat pentru fiecare variabilă descriptivă dacă a avut vreun rol în cele trei evenimente de interes, iar pentru cele pentru care am avut motive statistice întemeiate să credem că există o influență am estimat această influență. Un alt element important al analizei este practic obiectivul principal al acestei teze, anume crearea unui model statistico-matematic prin care folosind mai multe variabile descriptive să poată estima o probabilitate de reinternare la 90 de zile de la externare, de mortalitate intraspitalicească și mortalitate la 1 an, urmând apoi să compar probabilitatea estimată de model cu datele din literatură, pentru a avea o dimensiune a încrederii în probabilitatea estimată de modelul matematic.

Analiza statistică

Principala tehnologie statistică pe care am folosit-o a fost regresia logistică pentru a estima probabilitatea de apariție a unui eveniment (respectiv mortalitatea intraspitalicească, reinternarea în perioada vulnerabilă și mortalitatea la 1 an) folosindu-mă de variabile independente. Face parte din tehnica de învățare supervizată a mașinii (machine learning), iar scopul este de a reconstrui importanța fiecărei variabile explicative la apariția aceluși eveniment.

Pentru a testa dacă două medii din eșantioane sunt semnificativ diferite s-a folosit testul t cu alfa 0,05 (interval de confidență de 95%).

Pentru a testa dacă proporția diferiților parametri diferă semnificativ în diferite grupe precum sexul (femei-F/ bărbați-B), statut socio economic (angajat/ pensionar) s-a folosit testul chi-square cu alfa 0.05 (interval de confidență de 95%).

Pentru a estima contribuția anumitor factori la anumite evenimente precum reinternarea sau mortalitatea intraspitalicească s-a folosit regresia logistică cu nivel de încredere în estimatori de 95% că sunt semnificativ diferiți de 0.

Prelucrarea datelor, aplicarea testelor și a regresiei logice s-a realizat cu ajutorul limbajului de programare Python.

Consimțământul informat

Toate procedurile care privesc subiecții umani au fost efectuate în conformitate cu liniile directoare stabilite în Declarația de la Helsinki (octombrie 2008). Întrucât nu este un studiu care să presupună investigația unor principii farmacologice, nu a avut nevoie de avizul Comisiei de Etică a Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila“ sau a Spitalului Clinic de Urgență „Bagdasar Arseni” din București.

De menționat că toți pacienții incluși în studiu au semnat la internare consimțământul informat cu privire la acordul de participare la procesul științific de învățământ și cercetare.

REZULTATE

Caracteristicile pacienților incluși în studiu

Vârsta medie a pacienților incluși în studiu a fost de 65 de ani, iar vârsta maximă de 95 de ani. Majoritatea pacienților au avut vârste cuprinse în intervalul 61 – 81 de ani.

Nu a existat o diferență semnificativă statistic în ce privește repartiția pe sexe, dar a fost însă o ușoară preponderență a sexului masculin față de cel feminin (106 bărbați și 92 femei).

Cât despre mediul de proveniență, cei mai mulți pacienți au fost din mediul urban (78 % versus 22% din rural).

Doar o mică parte din pacienți erau activi din punct de vedere profesional, astfel au fost 29 de pacienți cu statutul de angajat, 169 pensionari și o persoană fără ocupație profesională declarată.

Cel mai frecvent întâlnit factor de risc cardiovascular în lotul de studiu a fost HTA, care a fost întâlnită la 174 de pacienți, reprezentând 87% din totalul pacienților. Proporția celorlalți factori de risc se regăsește în tabelul 1.

Tabel 1. Factorii de risc cardiovascular în lotul studiat

Factor de risc cardiovascular	Număr pacienți	Procent pacienți
Hipertensiune arterială	174	87%
Diabet zaharat	169	56%
Fumat	83	41%
Obezitate	78	38%
Supraponderalitate	71	35%

Cele mai frecvente patologii prezente în rândul lotului de studiu au fost reprezentate de: boala cardiacă ischemică (44%), fibrilația atrială (42%), boala renală cronică (40%), anemia (28%), bronhopneumopatia cronică obstructivă (21%), accidentul vascular cerebral (19%).

Majoritatea pacienților (35%) au fost supraponderali, 22% au avut obezitate de grad I, 11% obezitate de grad II și 5% obezitate de grad III. Greutatea medie în lotul studiat a fost de 80 kg.

Majoritatea pacienților din lotul de studiu aveau deja un tratament cronic la domiciliu atunci când au fost înrolați în studiu.

Cel mai frecvent factor precipitant întâlnit în lotul analizat a fost non-aderența la regimul hiposodat (la 72% dintre pacienți), urmat de infecțiile acute de tract respirator (la 54% dintre pacienți) și saltul hipertensiv (la 33% dintre pacienți). Sindromul coronarian acut (SCA) a fost întâlnit la 21% din pacienți, fibrilația atrială la 12%, infecțiile acute uro-genitale la 11%, iar infecțiile acute de tract digestiv la doar 1% din pacienți.

S-a observat că pacienții care au avut FiA ca factor precipitant au avut un prognostic mai bun comparativ cu cei care au avut drept factor precipitant SCA sau infecția de tract respirator.

Majoritatea pacienților (62%) au fost în clasa NYHA IV la admisie, 35% s-au prezentat cu tablou clinic și paraclinic de edem pulmonar acut și 9% dintre ei au fost în șoc cardiogen.

Cei mai mulți pacienți (aproximativ 45%) au avut FEVS păstrată, 24% au avut FEVS intermediară, iar 31% au avut FEVS scăzută.

Durata medie de internare a fost de 7,4 zile, iar durata medie de internare în USTACC a fost de $3,4 \pm 4,3$ zile.

Din totalul pacienților, 47,9% au prezentat complicații pe parcursul internării. Acestea au fost reprezentate de diselectrolitemii, disfuncție renală sau hepatică,

hemoragii. necesar de suport inotrop sau vasopresor, stop cardio-respirator, transfer in ATI.

Mortalitatea intraspitalicească a fost de 17%. De menționat că bărbații au avut mortalitate intraspitalicească ușor mai mare decât femeile (18% versus 16%).

Mortalitatea la 1 an a fost de 44%. Și în cazul mortalității la 1 an numărul bărbaților a fost mai mare.

Un aspect important de menționat este acela că dintre pacienții care au decedat la 1 an de la externarea de referință, 78% s-au reinternat în perioada vulnerabilă.

Conform datelor din literatură unii pacienți cu insuficiență cardiacă trec printr-o perioadă vulnerabilă imediat după externarea din spital și s-a constatat că în acest timp pacienții cu insuficiență cardiacă au risc crescut de mortalitate sau de reinternare [7-8].

În lotul de studiu am încercat să evidențiez caracteristicile pacienților cu mortalitate intraspitalicească, a celor care s-au reinternat în perioada vulnerabilă și a celor cu mortalitate la 1 an.

Am observat că procentul bărbaților care s-au reinternat în perioada vulnerabilă a fost cu 17% mai mare decât al femeilor ($p < 0,01$).

Mortalitatea la 1 an a fost cu 7% mai mare în cazul bărbaților, iar în ceea ce privește mortalitatea intraspitalicească nu s-au observat diferențe semnificative între bărbați și femei. Rezultatele au fost concordante cu datele din literatură care evidențiază că pacienții de sex masculin au prognostic mai nefavorabil decât femeile.

Pacienții din mediul rural tind să aibă rată de reinternare în perioada vulnerabilă ceva mai mare comparativ cu pacienții din mediul urban, însă diferența nu a fost semnificativă statistic ($p=0,49$). Același lucru se observă și la pacienții cu mortalitate la 1 an, care au fost mai mulți în subgrupul celor din mediul rural.

În lotul studiat nu a existat o diferență semnificativă statistic a reinternărilor între pacienții pensionari și cei activi profesional.

Am analizat în lotul de pacienți dacă există o corelație între indicele de masă corporală și cele 3 evenimente de interes reinternarea în perioada vulnerabilă. Rezultatele studiului actual au arătat că indicele de masă corporală (BMI) nu a avut o contribuție semnificativă în cazul reinternării în perioada vulnerabilă, însă datele din literatură arată că pacienții cu un indice de masă corporală crescut au avut risc mai mare de reinternare. Aceste rezultate discordante cu datele din literatură s-ar putea datora numărului relativ mic de pacienți. În schimb, obezitatea s-a dovedit a fi predictor negativ pentru mortalitatea intraspitalicească și mortalitatea la 1 an.

Pacienții care urmau deja un tratament cronic în momentul admisieii în spital au avut rată a reinternărilor în perioada vulnerabilă de până la două ori mai mare decât cei care nu aveau tratament cronic la domiciliu ($p=0,02$) și mortalitate la 1 an cu 7% mai mare.

Prezența factorilor de risc cardiovascular și a comorbidităților s-a asociat cu creșterea riscului de reinternare în perioada vulnerabilă. Boala coronariană ischemică reprezintă un predictor semnificativ pentru reinternare în perioada vulnerabilă, pacienții cu boală coronariană având un risc cu 22% mai mare de reinternare ($p=0.002$).

Pacienții cu diabet zaharat au avut rată de reinternare cu aproximativ 9% mai mare decât cei fără diabet ($p=0.16$).

Boala renală cronică a crescut riscul de reinternare în perioada vulnerabilă cu 13% ($p=0,05$).

Prezența anemiei a crescut semnificativ riscul de reinternare, de la 54% la cei fără anemie, la 72% în cazul pacienților diagnosticați cu anemie (interval de confidență de peste 99%, $p 0,004$).

S-a observat că și prezența fumatului reprezintă un predictor pentru reinternare, pacienții fumători s-au reinternat în proporție de 67%, comparativ cu 55% în cazul pacienților nefumători. De asemenea, pacienții fumători au avut risc mai mare de mortalitate intraspitalicească.

Dintre cei 198 de pacienți 35% s-au prezentat cu tablou clinic și paraclinic de edem pulmonar acut. Dintre aceștia, 70% s-au reinternat în perioada vulnerabilă, în timp ce dintre pacienții fără edem pulmonar acut la prezentare s-au reinternat 55 %. Așadar, pacienții care s-au internat cu tablou clinic și paraclinic de edem pulmonar acut au avut rată cu aproximativ 15% mai mare de reinternare comparativ cu cei fără edem pulmonar ($p=0,04$), ceea ce înseamnă că edemul pulmonar acut reprezintă un predictor semnificativ pentru riscul de reinternare în perioada vulnerabilă. Nu s-a identificat o corelație semnificativă din punct de vedere statistic între mortalitatea intraspitalicească și prezența edemului pulmonar, în schimb pacienții care s-au prezentat în edem pulmonar acut au avut risc de mortalitate la 1 an cu 12% mai mare.

Din lotul de studiu 59% din pacienți s-au prezentat cu sindrom congestiv sistemic și dintre aceștia 63% s-au reinternat în perioada vulnerabilă, comparativ cu 57% dintre cei fără sindrom congestiv. În ceea ce privește mortalitatea, pacienții care au prezentat sindrom congestiv sistemic au avut mortalitate intraspitalicească cu 7% mai mare și mortalitate la 1 an cu 19% mai mare.

De asemenea, șocul cardiogen s-a dovedit a fi predictor independent al prognosticului negativ pe termen scurt și mediu la pacienții cu insuficiență cardiacă. În lotul studiat 9% din pacienți au prezentat șoc cardiogen, aceștia având risc de reinternare în perioada vulnerabilă de 88% (cu 31% mai mare decât pacienții care nu au asociat șoc cardiogen) și risc de mortalitate intraspitalicească și la 1 an de 94%.

Pe lângă rolul pe care peptidele natriuretice atriale îl au în diagnosticul IC, mai multe studii au demonstrat rolul prognostic puternic al acestora în ceea ce privește mortalitatea de cauză cardiacă, mortalitatea de orice cauză, reinternările pentru IC și evenimentele cardiace adverse la pacienții cu insuficiență cardiacă sau la pacienții asimptomatici cu disfuncție sistolică de ventricul stâng [14-15].

În lotul studiat s-a observat că cu cât valoarea NTproBNP a fost mai mare cu atât riscul de mortalitate intraspitalicească a fost mai mare, cea mai mare mortalitate intraspitalicească având-o pacienții cu NTproBNP peste 10000 pg/ml. De asemenea, s-a observat că valoarea NTproBNP de la internare s-a corelat cu creșterea riscului de mortalitate la 1 an la pacienții cu insuficiență cardiacă cu până la 40% ($p 0.005$). O

valoarea a NTproBNP peste 2000 pg/ml reprezintă un predictor important pentru reinternarea în perioada vulnerabilă.

Pacienții cu IC ce au avut valori crescute ale troponinei la internare (în absența unui sindrom coronarian acut) au avut o rată mai mare de mortalitate intraspitalicească (p 0,004). În lotul studiat nu s-au observat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește reinternarea în perioada vulnerabilă și mortalitatea la 1 an în funcție de valoarea troponinei.

Din motive tehnice, D Dimerii s-au putut recolta doar la 38% dintre pacienții din lotul studiat, dar chiar și în aceste condiții s-a observat că valoarea D Dimerilor s-a corelat cu prognosticul pe termen scurt și mediu al pacienților cu insuficiență cardiacă. Pacienții cu D Dimeri crescuți au avut rată de reinternare în perioada vulnerabilă cu 10% mai mare, mortalitate intraspitalicească cu 10 % mai mare (p 0,02) și mortalitate la 1 an cu 11% mai mare (p 0,2) comparativ cu pacienții care au avut D Dimeri în limite normale.

Există puține studii care au analizat prevalența și rolul dioxidului de carbon în prognosticul pacienților cu insuficiență cardiacă acută. În lotul nostru de studiu 35% din pacienți au fost hipercapnici și 24% hipocapnici. Pacienții hipercapnici au asociat risc de reinternare în perioada vulnerabilă cu 12% mai mare decât pacienții normocapnici și cu 5% mai mare decât cei hipocapnici. De asemenea au avut mortalitate intraspitalicească cu 5% mai mare decât pacienții hipocapnici și cu 11% mai mare decât cei normocapnici și mortalitate la 1 an cu 19% mai mare comparativ cu pacienții care au prezentat normocapnie și cu 13% mai mare decât cei cu hipocapnie (p 0,04).

Este binecunoscut rolul pe care îl joacă inflamația în fiziopatologia IC; în acest studiu, pentru a identifica o posibilă corelație dintre inflamație și prognosticul pacienților cu IC pe termen scurt și mediu s-au utilizat ca markeri de inflamație leucocitele și presepsinul. Astfel, s-a observat că dintre pacienții care au avut presepsin crescut la internare, 70% s-au reinternat în perioada vulnerabilă, în timp ce dintre pacienții cu presepsin în limite normale s-au reinternat doar 54%. De asemenea, o valoare crescută a presepsinului s-a asociat cu creșterea riscului de mortalitate intraspitalicească de 4 ori și a riscului de mortalitate la 1 an de 2 ori, comparativ cu pacienții cu valori normale ale

presepsinului. Și în cazul pacienților cu leucocitoză rata reinternărilor în perioada vulnerabilă a fost mai mare, în schimb în lotul studiat nu s-a identificat o corelație semnificativă din punct de vedere statistic între numărul de leucocite și mortalitatea intraspitalicească sau la 1 an.

Anemia și deficitul de fier s-au asociat cu un prognostic nefavorabil pe termen lung, cu agravarea fenomenelor de insuficiență cardiacă, scăderea capacității de efort și creșterea mortalității.

În lotul de studiu s-au identificat corelații semnificative statistic între nivelul hemoglobinei, cel al sideremiei și FEVS. Din totalul pacienților 42% au asociat diferite grade de anemie (31% anemie ușoară, 11% anemie moderată și 1% anemie severă). Pacienții cu anemie și deficit de fier au avut rată de reinternare în perioada vulnerabilă, mortalitate intraspitalicească și mortalitate la 1 an mai mare decât cei fără anemie. De menționat că pacienții cu anemie care au avut și FEVS scăzută au avut un prognostic și mai nefavorabil pe termen scurt și mediu

Aproximativ jumătate dintre pacienți au avut un grad de afectare renală, cei mai mulți dintre ei având boală renală cronică stadiul III (BRC). Acești pacienți au avut un risc de mortalitate intraspitalicească cu 22% mai mare decât restul pacienților și o mortalitate la un an de 2 ori mai mare. De asemenea pacienții cu BRC au avut rată de reinternare cu aproximativ 20% mai mare.

Hipoalbuminemia s-a identificat la 29% dintre pacienți. Pacienții cu hypoalbuminemie au avut risc cu 20% mai mare de reinternare în perioada vulnerabilă ($p = 0,03$), risc de mortalitate intraspitalicească de 4 ori mai mare ($p = 0,002$) și mortalitate la 1 an de 2 ori mai mare ($p = 0,0001$).

Hiponatremia este des întâlnită la pacienții cu insuficiență cardiacă, pe de o parte din cauza modificărilor fiziopatologice care apar la pacienții cu insuficiență cardiacă, a comorbidităților asociate, cât și ca urmare a administrării diferitelor clase de medicamente. În studiul actual au fost 27 de pacienți cu hiponatremie (12%) și dintre aceștia 16 s-au reinternat în perioada vulnerabilă, 4 au fost cu mortalitate intraspitalicească și 11 cu mortalitate la 1 an.

Din cei 198 de pacienți, 13% au avut hipopotasemie și 5% hiperpotasemie.

Nu s-au observat diferențe semnificative în ce privește riscul de reinternare sau mortalitate la 1 an în funcție de aceste variabile. În schimb pacienții cu hiperpotasemie au avut mortalitate intraspitalicească cu 7% mai mare.

În ceea ce privește parametri ecocardiografici pacienții cu fracție de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) scăzută au avut risc de reinternare în perioada vulnerabilă cu 33% mai mare (p-value 0,0001), risc de mortalitate la 1 an cu 15% mai mare (p 0.002) și risc de mortalitate intraspitalicească cu 17% mai mare.

Prezența tulburărilor de cinetică segmentară crește riscul de reinternare în perioada vulnerabilă cu aproximativ 35% (p 0,0002) și riscul de mortalitate la 1 an cu 17%.

Pacienții cu valvulopatii s-au reinternat cu aproximativ 20% mai mulți și au avut mortalitate la 1 an cu 11% mai mare.

În lotul analizat a existat o corelație între tratamentul administrat și prognosticul pe termen scurt și mediu. Pacienții care au necesitat pe parcursul internării doze mari de diuretic de ansă iv au avut risc mai mare de reinternare, mortalitate intraspitalicească și mortalitate la 1 an spre deosebire de ceilalți pacienți.

Tratamentul cu inotrop pozitiv s-a administrat la 16% dintre pacienți. Pacienții care au necesitat administrare de inotrop pozitiv au avut risc de reinternare cu 25% mai mare (p 0,01), risc de mortalitate intraspitalicească cu 72% mai mare (p 0,000) și risc de mortalitate la 1 an cu aproximativ 50% mai mare (p 0,000).

Pacienții care au primit tratament cu inhibitori de enzimă de conversie a angiotensinei sau sartan și betablocant au avut mortalitate la 1 an cu aproximativ 20% mai mică.

ANALIZA PREDICTORILOR

Mortalitatea intraspitalicească

O contribuție personală pentru această lucrare este încercarea de a construi scale de risc pentru estimarea probabilității de reinternare a pacienților cu IC în perioada vulnerabilă, cât și pentru estimarea probabilității de mortalitate intraspitalicească și la 1 an. Am realizat acest lucru prin imaginarea unui calculator de risc care a combinat mai multe caracteristici ale pacienților din lotul de studiu. Astfel, am realizat analiza predictorilor cu scopul de a identifica principalii factori care contribuie la aceste 3 evenimente; obiectivul acestei analize fiind, așa cum am menționat anterior, crearea unui model matematic pe baza principalilor factori care contribuie la unul din aceste 3 evenimente.

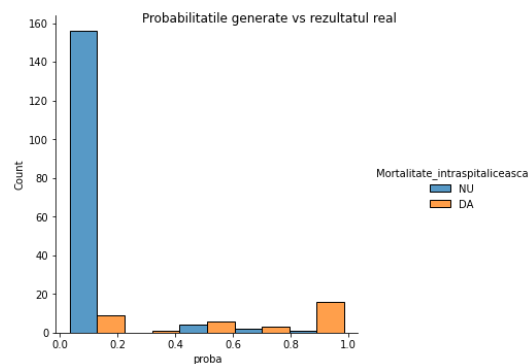
În cazul mortalității intraspitalicești a fost mai dificil de identificat dacă o variabilă este semnificativă deoarece au existat mai puțini pacienți cu mortalitate intraspitalicească (35 de pacienți din 198). Acest lucru ar presupune că deși anumite variabile independente ar avea o contribuție pentru mortalitatea intraspitalicească, testul statistic ar sugera că nu are suficiente motive să creadă într-o anumită corelație deoarece nu are suficiente date. Au rezultat 33 de variabile despre care putem fi siguri, cu un interval de încredere de peste 95%, că se corelează cu mortalitatea intraspitalicească în cazul tuturor pacienților cu insuficiență cardiacă din populația generală, nu doar în cazul celor din lotul analizat. După mai multe simulări s-a identificat următorul model statistic care se regăsește în tabelul 2.

Tabel 2. Model matematic de estimare a probabilității de mortalitate intraspitalicească

	coef	std err	z	P> z	[0.025	0.975]
Intercept	-3.3381	0.447	-7.462	0.000	-4.215	-2.461
Șoc_cardioge	2.9852	1.303	2.291	0.022	0.432	5.539
Inotrop_pozitiv	3.1375	0.639	4.914	0.000	1.886	4.389
Tulburări_de_ritm_V	1.4812	0.579	2.557	0.011	0.346	2.616

Putem afirma că cei mai importanți factori care au contribuit la estimarea riscului de mortalitate intraspitalicească au fost șocul cardiogen, tratamentul inotrop pozitiv și tulburările de ritm ventricular.

Pentru a vedea cât de bine estimează acest model mortalitatea intraspitalicească, s-au atribuit probabilități fiecărui pacient, obținute din modelul generat (modelul antrenat) cu datele celorlalți pacienți (tehnica cross validation, leave one out). În acest fel se poate testa cât de bine generalizează modelul pe date noi (pacienți care nu au fost în lotul de studiu).



Grafic 1. Probabilitățile de mortalitate intraspitalicească estimate de modelul matematic versus mortalitatea lotului studiat

Modelul matematic a generat o probabilitate de mortalitate intraspitalicească de 90% pentru 21 de pacienți, iar dintre aceștia 20 au decedat în timpul spitalizării. De asemenea, modelul matematic a generat o probabilitate de mortalitate intraspitalicească de 10-20% pentru 167 de pacienți și dintre aceștia 9 au decedat pe parcursul internării. Astfel, se poate spune că modelul matematic creat a apreciat destul de bine probabilitatea de mortalitate intraspitalicească în lotul studiat.

De menționat că aceste probabilități sunt valabile pentru a aprecia probabilitatea de mortalitate intraspitalicească doar pentru pacienții care sunt foarte similari cu cei 198 de pacienți din lotul de studiu.

Perioada vulnerabilă

Dintre variabilele binare cele care au avut cea mai importantă contribuție în reinternare au fost: troponina crescută în context de sindrom coronarian acut, șocul cardiogen, tulburările de cinetică segmentară, anemia moderată și severă, lărgimea distribuției eritrocitare crescută.

După mai multe simulări în care s-a cercetat o combinație cât mai bună de predictorii s-a obținut următorul model care se regăsește în tabelul 3.

Tabel.3. Model matematic de estimare a probabilității de reinternare în perioada vulnerabilă

	coef	std err	z	P> z	[0.025	0.975]
Intercept	-0.8740	0.255	-3.431	0.001	-1.373	-0.375
Șoc_cardiogen	2.1415	0.810	2.643	0.008	0.553	3.730
Tulburări_de_cinetică_SEGMENTARĂ	1.2616	0.356	3.548	0.000	0.565	1.959
Troponină_2_3_si_SCA_1	2.1671	0.780	2.779	0.005	0.639	3.695

Hb_3_4	1.8060	0.678	2.664	0.008	0.477	3.135
RDW_3	1.4984	0.470	3.188	0.001	0.577	2.420

Troponină_2_3_și_SCA_1= troponină crescută în context de sindrom coronarian acut, Hb_3= anemie moderată, Hb_4= severă, RDW_3 = , lărgimea distribuției eritrocitare rescută.

În acest output de regresie logistică se poate observa că s-au folosit variabilele: “Șoc_cardiogen”, “Tulburări_de_cinetică_SEGMENTARĂ”, “Hb_3_4”, “RDW_3”, “Troponină_2_3_și_SCA_1”. Fiecare variabilă, în această combinație are o contribuție semnificativă deoarece p-value asociat (coloana “P>|z|”) este mai mic de 0,05.

În concluzie, dacă avem un pacient care prezintă aceste caracteristici, putem calcula un scor care să ne estimeze probabilitatea de reinternare în perioada vulnerabilă.

În plus, pentru a vedea cât de bine prezice modelul matematic rezultat probabilitatea de reinternare s-a efectuat și tehnica „Cross validation“ de tipul “Leave one out”.

Exprimarea grafică a probabilității de reinternare a pacienților din lotul de studiu se regăsește în figura 1.

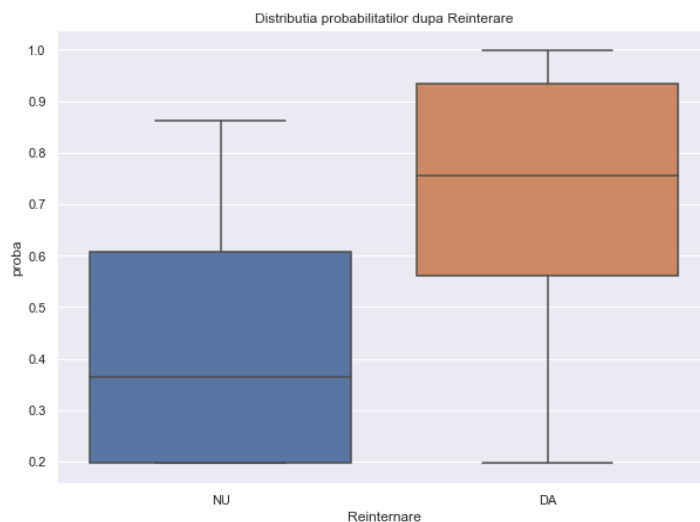
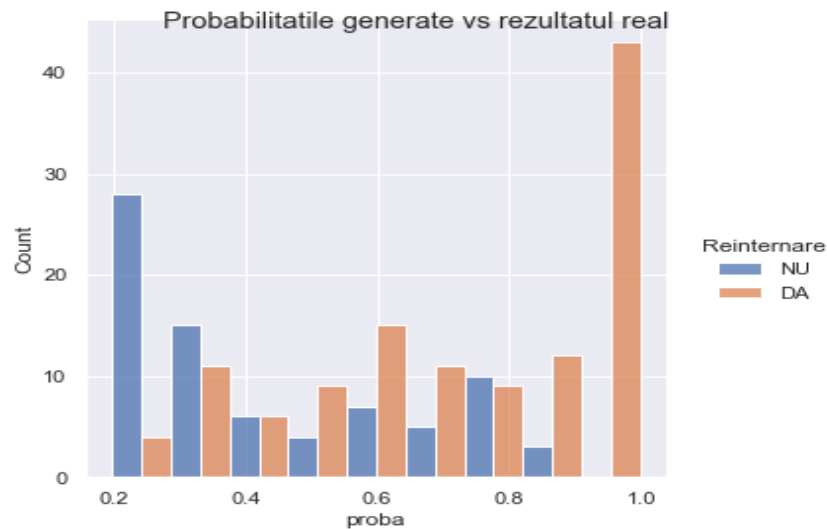


Figura 1. Probabilitatea de reinternare în perioada vulnerabilă a pacienților din lotul de studiu

Se poate observa că modelul matematic imaginat validează rezultatele obținute, astfel încât medicul poate să aprecieze cu o exactitate de peste 95% riscul de reinternare al pacientului pe care îl are în îngrijire.

Pentru a vedea mai în detaliu cât de bine putem prezice reinternarea unui pacient se va analiza graficul 2.



Grafic 2. Probabilitățile de reinternare în perioada vulnerabilă estimate de modelul matematic versus reinternările lotului studiat

De exemplu, dintre cei 45 de pacienți cu probabilitate de aproximativ 98% de reinternare, calculată prin modelul matematic antrenat, nu a fost niciunul care să nu se fi reinternat în perioada vulnerabilă. Pentru probabilitățile apropiate de 85% au fost 12 pacienți care s-au reinternat și 2 care nu s-au reinternat deși aveau aproximativ 85% probabilitate să se reinterneze.

Prin urmare, datele folosite pot contribui la aprecierea riscului de reinternare și acest model matematic poate fi un instrument bun în a prezice probabilitatea de reinternare.

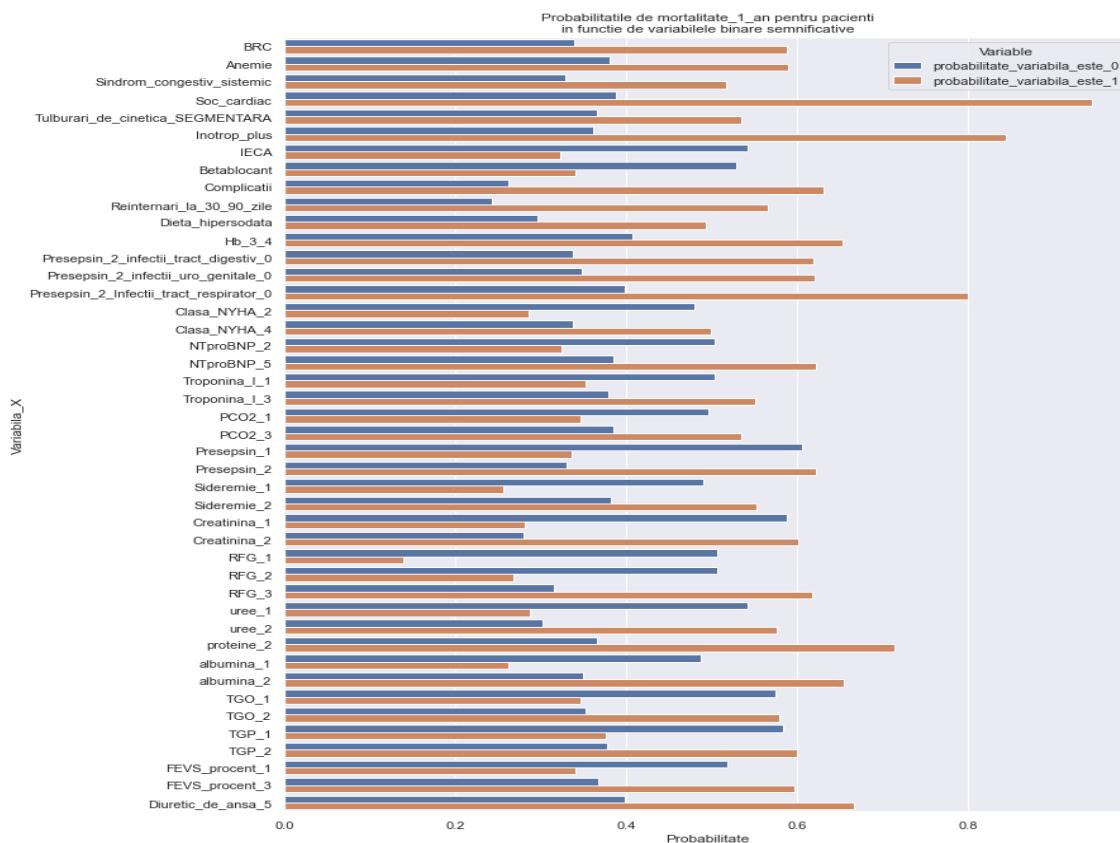
De precizat că există niște limite ale acestui model matematic, care pot să introducă și aprecieri eronate, dar acestea au o marjă de eroare foarte scăzută.

Mortalitatea la 1 an

Pentru estimarea probabilității de mortalitatea la 1 an de la externarea de referință s-a efectuat o analiză similară cu cea de la reinternare și mortalitate intraspitalicească. Variabila dependentă a fost „Mortalitate_la_1_an”, iar fiecare variabilă din setul de date a fost variabilă independentă (care o explică pe cea dependentă). Și în acest caz s-a folosit regresia logistică pentru a testa fiecare variabilă dacă este semnificativă sau nu. O variabilă semnificativă este cea pentru care avem motive să credem că are o influență la toți pacienții din populația generală, nu doar la cei din lotul actual de studiu. S-au efectuat 168 de regresii logistice, câte una pentru fiecare variabilă independentă.

S-au identificat 43 de factori care sunt corelați cu mortalitatea la 1 an. Cei mai importanți 5 factori, dintre cei binari, ar fi „Șoc_cardiogen”, „Inotrop_pozitiv”, „RFG_1”, „Complicații”, „proteine_2”. Iar cei cu importanța cea mai mică sunt „Tulburări_de_cinetică_SEGMENTARĂ” „Clasa_NYHA_4”, „Troponina_I_1”, „PCO2_3”, „PCO2_1”.

Pentru a vizualiza mai sugestiv aceste variabile (binare) s-a realizat graficul 3.



Grafic 3. Probabilitatea de mortalitate la 1 an în funcție de diverse variabile

În ceea ce privește importanța variabilelor continue s-a observat că vârsta și numărul de zile de internare în USTACC au avut o contribuție în riscul de mortalitate la 1 an.

În cazul vârstei, a existat o creștere a probabilității de mortalitate la 1 an după vârsta de 50 de ani. La pacienții cu vârste cuprinse între 20-35 de ani, o creștere cu 5 ani a vârstei nu crește semnificativ riscul de deces, însă după vârsta de 50 de ani, o creștere cu 5 ani a vârstei duce la o probabilitate semnificativ mai mare de deces.

Primele 14 zile de internare în USTACC au o importanță foarte mare în probabilitatea de deces la 1 an. După aceste 14 zile orice zi în plus de internare nu aduce o schimbare semnificativă a riscului de mortalitate.

Asemănător cu estimarea probabilității de reinternare în perioada vulnerabilă, o altă contribuție personală pentru această lucrare este și încercarea de a construi scale de

risc pentru mortalitatea la 1 an a pacienților cu insuficiență cardiacă. După mai multe simulări s-a obținut următorul model matematic care se regăsește în tabelul 3:

Tabel 3. Model matematic de estimare a riscului de mortalitate la 1 an

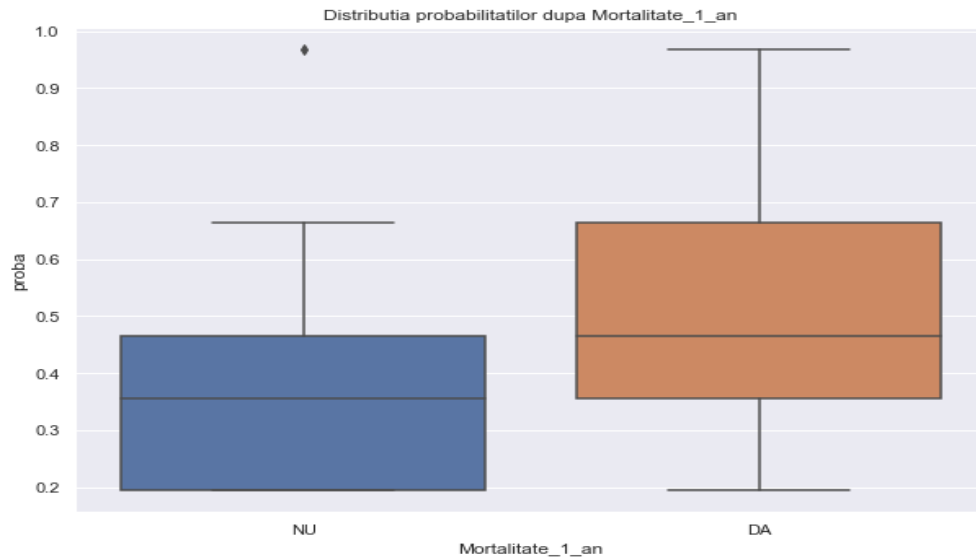
	coef	std err	z	P> z	[0.025	0.975]
Intercept	-1.1784	0.471	-2.501	0.012	-2.102	-0.255
Șoc_cardiogen	3.0286	1.152	2.630	0.009	0.771	5.286
Tulburări_de_cinetică_SEGMENTARĂ	1.3281	0.404	3.286	0.001	0.536	2.120
IECA	-0.7798	0.389	-2.004	0.045	-1.542	-0.017
Complicații	1.0424	0.380	2.743	0.006	0.298	1.787
Dietă_hipersodată	1.2510	0.435	2.876	0.004	0.399	2.104
RFG_1	-2.8111	0.656	-4.287	0.000	-4.096	-1.526
RFG_2	-1.7909	0.452	-3.959	0.000	-2.678	-0.904

În cazul mortalității la 1 an principalii factori implicați au fost șocul cardiogen, tulburările de cinetică segmentară, apariția complicațiilor, tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, dieta hipersodată și rata de filtrare glomerulară.

Se poate observa că toate variabilele sunt semnificative, deoarece $P > |z|$ este sub 0,05, astfel considerăm că avem suficiente motive să credem că aceste variabile chiar au o influență reală asupra tuturor pacienților de acest fel.

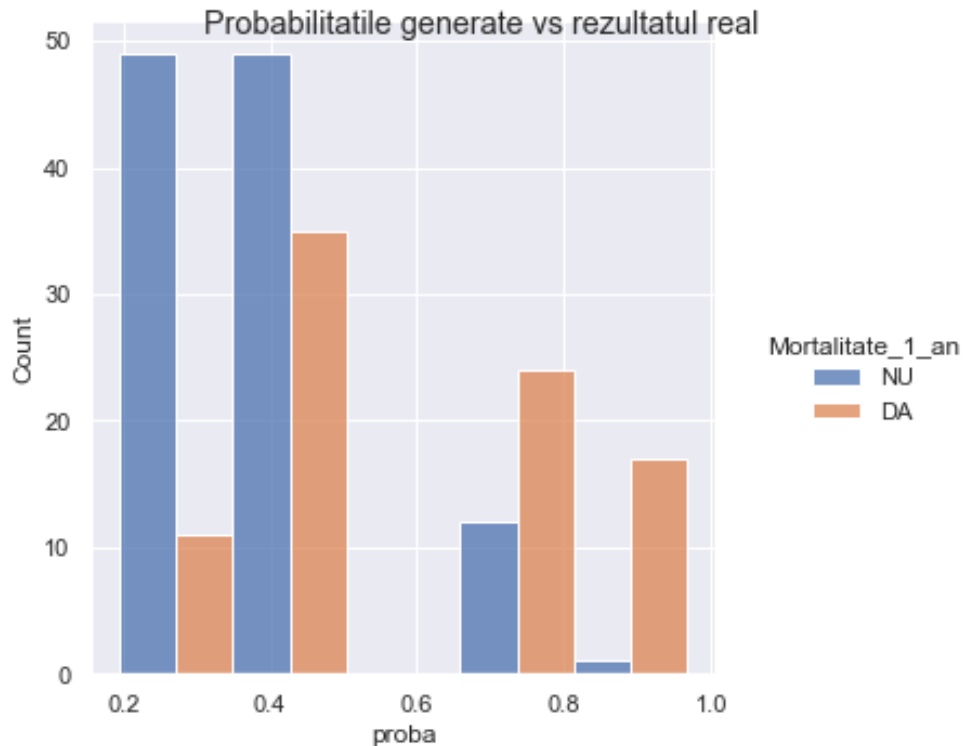
Pentru a cerceta cât de bine au generalizat probabilitățile am recreat experimentul de la punctul anterior folosind tehnica „cross validation” metoda „leave one out”. În acest fel am prezis pentru fiecare pacient o probabilitate pe baza modelului matematic antrenat cu datele de la restul pacienților. După experiment au rezultat 198 de probabilități.

Exprimarea grafică a probabilității de mortalitate la 1 an a pacienților din lotul de studiu se regăsește în graficul 4.



Grafic 4. Probabilitatea de mortalitate la 1 an a pacienților din lotul de studiu

Graficul 5 arată frecvențele pentru fiecare interval de probabilitate.



Grafic 5. Probabilitățile de mortalitate la 1 an estimate de modelul matematic versus mortalitatea la 1 an în lotului studiat

Modelul matematic a generat o probabilitate de mortalitate la 1 an de aproximativ 90% la 18 pacienți și în realitate au decedat 17 dintre ei. Prin urmare, datele folosite pot contribui la aprecierea riscului de mortalitate la 1 an și acest model poate fi un instrument bun pentru a prezice probabilitatea de mortalitate la 1 an a pacienților cu insuficiență cardiacă.

CONCLUZII

Consider că în urma analizei predictorilor am atins obiectivul principal al tezei, acela de a crea un model matematic pe baza principalilor factori care contribuie la unul din cele 3 evenimente: mortalitatea intraspitalicească, reinternarea în perioada vulnerabilă și mortalitatea la 1 an.

Variabilele care au avut cea mai importantă contribuție în mortalitatea intraspitalicească și care au fost incluse în modelul matematic de estimare a riscului de mortalitatea intraspitalicească au fost reprezentate de șocul cardiogen, tratamentul inotrop pozitiv și tulburările de ritm ventricular. Cele pentru reinternarea în perioada vulnerabilă au fost: troponina crescută și sindromul coronarian acut, șocul cardiogen, tulburările de cinetică segmentară, anemia moderată și severă, lărgimea distribuției eritrocitare crescută, iar pentru mortalitate la 1 an au fost: șocul cardiogen, tulburările de cinetică segmentară, tratamentul cu IECA, prezența complicațiilor pe perioada internării, dieta hipersodată și boala renală cronică stadiul I și II.

Toate aceste metode au demonstrat că model matematic imaginat poate contribui la estimarea riscului de mortalitate intraspitalicească, reinternare în perioada vulnerabilă și a riscului de mortalitate la 1 an.

PARTICULARITĂȚILE ȘI LIMITELE STUDIULUI

Particularitatea acestui studiu a constat în crearea unui model statistico-matematic care să estimeze cât mai bine riscul de mortalitatea intraspitalicească al pacienților cu insuficiență cardiacă, riscul lor de a se reinternă în perioada vulnerabilă, cât și riscul de mortalitate la 1 an de la externare.

Acest lucru s-a realizat prin conturarea unui profil al pacienților cu IC internați în Clinica de Cardiologie a Spitalului Clinic de Urgență „Bagdasar Arseni” din București, pornind de la principalele caracteristici ale pacienților care s-au dovedit a avea o relație semnificativă statistic cu prognosticul pe termen scurt și mediu al acestor pacienți.

Acest studiu a fost unul de tip retrospectiv, desfășurat în Clinica de Cardiologie a Spitalului Clinic de Urgență „Bagdasar Arseni” din București, una dintre limitele studiului ar fi tocmai caracterul retrospectiv al studiului.

O altă limită este reprezentată de faptul că unele investigații nu s-au putut efectua în cazul tuturor pacienților, cum ar fi dozarea D Dimerilor, a proteinelor totale, acidului uric sau albuminei serice, creând astfel un dezechilibru

Pe de altă parte, din dorința de a realiza un profil al pacientului cu IC cât mai complet, au fost analizate un număr mare de variabile, ceea ce a dus la scăderea numărului de pacienți eligibili pentru includerea în studiu. Acest lucru a reprezentat implicit și scăderea numărului de pacienți cu mortalitate intraspitalicească, rezultând astfel un subgrup relativ mic, care în alte condiții ar fi putut să ne furnizeze mai multe date semnificative statistic.

BIBLIOGRAFIE

1. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020 Aug;22(8):1342-1356.
2. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D., "The epidemiology of heart failure: the Framingham Study," *J Am Coll Cardiol.*, vol. 22, no. 4, pp. 6A13A, 1993.
3. <https://www.who.int/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>
4. Alehagen U, Dahlström U, Rehfeld JF, Goetze JP. , "Association of copeptin and N-terminal proBNP concentrations with risk of cardiovascular death in older patients with symptoms of heart failure.," *JAMA*, vol. 305, no. 20, pp. 2088-95, 2011.
5. C. Macarie, O. Chionce. "Studiul Romanesc de prevalenta a IC in populatia arondata medicilor de familie ", *Progrese in Cardiologie*, vol II/311
6. Gheorghiade M, Bonow RO. Heart Failure: early follow-up after hospitalization for heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7:422-424
7. Greene SJ, Fonarow GC, Vaduganathan M, Khan SS, Butler J, Gheorghiade M. The vulnerable phase after hospitalization for heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2015 Apr;12(4):220-9. doi: 10.1038/nrcardio.2015.14. Epub 2015 Feb 10. PMID: 25666406.
8. Chalovich JM, Eisenberg E. Mitochondria as a Therapeutic Target in Heart Failure. *Biophys Chem.* 2013;257(5):2432-2437. doi:10.1016/j.immuni.2010.12.017.Two-stage.
9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6047520/>
10. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, Ferrari R, Piepoli MF, Delgado Jimenez JF, Metra M, Fonseca C, Hradec J, Amir O, Logeart D, Dahlström U, Merkely B, Drozd J, Goncalvesova E, Hassanein M, Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Tousoulis D, Kavoliuniene A, Fruhwald F, Fazlibegovic E, Temizhan A, Gatzov P, Erglis A, Laroche C, Mebazaa A; Heart Failure Association

(HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail.* 2016 Jun;18(6):613-25.

11. Stephen J Greene, Gregg C. Fonarow, Muthiah Vaduganathan, Sadiva S. Khan, Javed Butler and Mihai Gheorghiade. The vulnerable phase after hospitalization for heart failure. *Nature Reviews Cardiology* 12, 220-229 (2015) doi: 10.1038/nrcardio.2015.14
12. O. Chioncel, A.P Ambrosy, G Tatu Chitoiu, D. Dobreanu, D. Vinereanu, D. Deleanu, D. Dimulescu, R Christodorescu, C Macarie. Perioada vulnerabila la pacientii spitalizati pentru insuficienta cardiaca. *Progrese in Cardiologie* 2014.
13. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr, *J Am Coll Cardiol.* 2002 Sep 4; 40(5):976-82.
14. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, Latini R, Masson S, Maggioni AP, Glazer RD, Tognoni G, Cohn JN, Val-HeFT Investigators. *Circulation.* 2003 Mar 11; 107(9):1278-83