



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO DIVISION DE ESTUDIOS DE
POSGRADO FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHAVEZ"

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA

TÍTULO:

**ASOCIACIÓN ENTRE EL TIEMPO DE INICIO DE TRATAMIENTO DIURÉTICO EN
PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA AGUDA Y MORTALIDAD
INTRAHOSPITALARIA**

P R E S E N T A:

DR. JESÚS OMAR HERNÁNDEZ MÁRQUEZ

DIRECTOR DE ENSEÑANZA:

DR. JUAN VERDEJO PARIS

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. MARIA ALEXANDRA ARIAS MENDOZA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MEXICO, JULIO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ASESOR DE TESIS
DRA. MARÍA ALEXANDRA ARIAS MENDOZA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA
DR. JUAN VERDEJO PARIS



DR JESÚS OMAR HERNÁNDEZ MÁRQUEZ

INDICE

I.	Antecedentes.....	1
II.	Hipótesis y objetivos.....	4
III.	Material y métodos.....	5
IV.	Resultados.....	6
V.	Discusión.....	10
VI.	Conclusión.....	12
VII.	Bibliografía.....	13

Antecedentes

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico complejo, de presentación muy diversa, condicionado por un deterioro estructural y funcional del miocardio que afecta no solo su capacidad de eyectar la sangre sino también del llenado ventricular. Esta condición se asocia con alta morbilidad y mortalidad, de manera que representa un problema importante de salud a nivel mundial, por su ubicuidad y carácter crónico e incapacitante.

Históricamente ha representado un reto para la medicina, el primer caso documentado se remonta al antiguo Egipto, tras los hallazgos de los restos de un dignatario egipcio a quien se le realizó un estudio histopatológico que reveló cardiomegalia con datos de edema agudo pulmonar de origen cardiogénico. En medio oriente, Ibn Sina realizó un tratado sobre medicinas para enfermedades del corazón. William Harvey describiría en 1628 la circulación y la función de bomba del corazón. En el siglo XX, E. H. Starling profundizó el conocimiento de la fisiología cardíaca describiendo que el aumento del volumen diastólico mejoraba el rendimiento cardíaco. A finales de 1960, Eugene Braunwald demostraría que la contractilidad se encuentra reducida en esta entidad, así mismo para el año 1967 se llevaría a cabo el primer trasplante cardíaco ortotópico en Sudáfrica. Desde entonces se han desarrollado muchos fármacos capaces de modificar la historia natural de la enfermedad como los betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de mineralocorticoides, antagonistas de los receptores de angiotensina II y recientemente los inhibidores de la neprilisina¹.

La insuficiencia cardíaca sigue representando una causa frecuente de consulta en las salas de urgencias, específicamente la insuficiencia cardíaca aguda, la cual se define por la European Society of Cardiology (ESC) como signos y síntomas de falla cardíaca de nueva aparición o con empeoramiento de estos en caso de que existieran previamente².

Se puede clasificar de distintas maneras, una de ellas es tomando en consideración la función sistólica del ventrículo izquierdo mediante la fracción de expulsión (FEVI), teniendo así tres tipos, aquella con función sistólica preservada (FEVI >50%), función sistólica reducida (FEVI <40%) y aquella de rango intermedio (FEVI de 40-49%), también por la severidad de los síntomas, utilizando la clasificación de la New York Heart Association². En relación a la etiología, no existe un consenso sobre una clasificación ya que es multifactorial y en ocasiones pueden verse sobrepuestos distintos mecanismos etiológicos.

A medida que aumenta la edad, la incidencia y prevalencia de la IC se eleva, la prevalencia en países desarrollados es del 1-2% de la población adulta misma que supera el 10% en personas >70 años³. Según datos del estudio de Framingham, la incidencia anual aumenta de 2 por 1,000 sujetos que se encuentran entre 35 y 64 años de edad a 12 por cada 1,000 en mayores de 65 años⁴. En México no se cuenta con datos precisos sobre la incidencia y prevalencia de la IC, sin embargo, se sabe que la primera causa de muerte son las enfermedades cardiovasculares⁵.

En el contexto agudo, la insuficiencia cardíaca representa uno de los principales motivos de consulta a las salas de urgencias, en los Estados Unidos de América cerca de 1 millón de consultas al servicio de urgencias ocurren al año, de estos pacientes un 80% son admitidos⁶, 70% de ellos se presentan con empeoramiento crónico de la IC, un 15 a 20% por falla cardíaca de novo y otro 5% por enfermedad avanzada o terminal, de todos estos menos del 8% se presentan con hipotensión⁷. Es importante destacar que el síntoma más común es la disnea de esfuerzo, así como la congestión periférica⁸.

En contraste con lo que ha sucedido en la insuficiencia cardíaca crónica, a pesar de los avances en el tratamiento, no se ha logrado reducir la mortalidad intrahospitalaria en el corto plazo en la insuficiencia cardíaca aguda, por lo que es necesario desarrollar nuevas estrategias en su manejo para disminuir la mortalidad. Tomando en consideración que muchos de los síntomas son secundarios a la hipervolemia y que es esta misma la que genera un desequilibrio en el

funcionamiento cardíaco al provocar un aumento en la precarga y post carga, lo cual a su vez disminuye la eficiencia de la bomba y contribuir así al círculo vicioso de mayor congestión con empeoramiento secundario de la función miocárdica, se ha planteado que la normalización eficaz de la volemia pudiera impactar en la mortalidad. Para este fin se utilizan los diuréticos, los mas utilizados son los diuréticos de asa, principalmente la furosemida y la bumetanida, esta última más potente y de mayor biodisponibilidad⁹. No existen estándares definidos sobre el tiempo idóneo ni la vía para su administración, pero se aconseja la intravenosa por mayor biodisponibilidad y tiempo de acción mas corto, respecto a la utilización en bolo o infusión continua, el estudio DOSE demostró que no existen diferencias significativas entre estas dos maneras de administrar el fármaco¹⁰.

En su mayoría, los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda reciben tratamiento diurético, esto se observó en grandes estudios como el registro ADHERE que de 60,000 pacientes un 88% recibió tratamiento diurético intravenoso, también el Euro Heart Failure Survey reportó el uso de dichos fármacos en más del 90% de los pacientes^{11, 12}. Desafortunadamente no se han llevado a cabo estudios controlados aleatorizados que comparen contra placebo la eficacia de los diuréticos para disminuir la mortalidad, ya que no se consideraría ético el desarrollo de estos estudios al someter a un paciente con datos de sobrecarga de volumen a tratamiento con placebo.

El estudio REALITY-HF, un estudio prospectivo, multicéntrico, llevado a cabo en Japón, evaluó la asociación entre el tiempo al tratamiento y el desenlace clínico (mortalidad intrahospitalaria) en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda que fueron admitidos a la sala de urgencias, donde incluyeron a 1,291 pacientes, con un tiempo promedio de administración del diurético de 90 minutos, observando que el tratamiento diurético temprano (definido como menor a 60 minutos desde la llegada al servicio) se asociaba a menor mortalidad intrahospitalaria¹³.

Hipótesis

El uso de diurético intravenoso de manera temprana (<60 minutos) en el paciente con insuficiencia cardíaca aguda se asocia a menor mortalidad intrahospitalaria en comparación a su administración tardía (>60 minutos).

Objetivo primario

Identificar la relación entre mortalidad intrahospitalaria y el tiempo de administración de diurético intravenoso en los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda

Objetivos secundarios

Identificar que pacientes con insuficiencia cardíaca aguda presentan disminución de la mortalidad tras la administración temprana (<60 minutos) de diurético intravenoso según la clase funcional de presentación.

Identificar que pacientes con insuficiencia cardíaca aguda presentan disminución de la mortalidad tras la administración temprana (<60 minutos) de diurético intravenoso según su etiología (isquémica contra no isquémica)

Material y métodos

Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo que incluyó un total de 281 pacientes, mayores de 18 años de ambos sexos, que se presentaron a la sala de urgencias del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” y que fueron hospitalizados con diagnóstico de insuficiencia cardíaca aguda según la definición de la Guía de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Europea de Cardiología del 2016 en el período comprendido desde abril de 2016 a junio de 2018.

Solo se incluyeron pacientes con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo menor o igual a 40% determinado por ecocardiografía o resonancia magnética cardíaca, se excluyeron aquellos pacientes que se presentaran en el contexto de un síndrome coronario agudo o que tuvieran enfermedad renal crónica avanzada con terapia sustitutiva de la función renal.

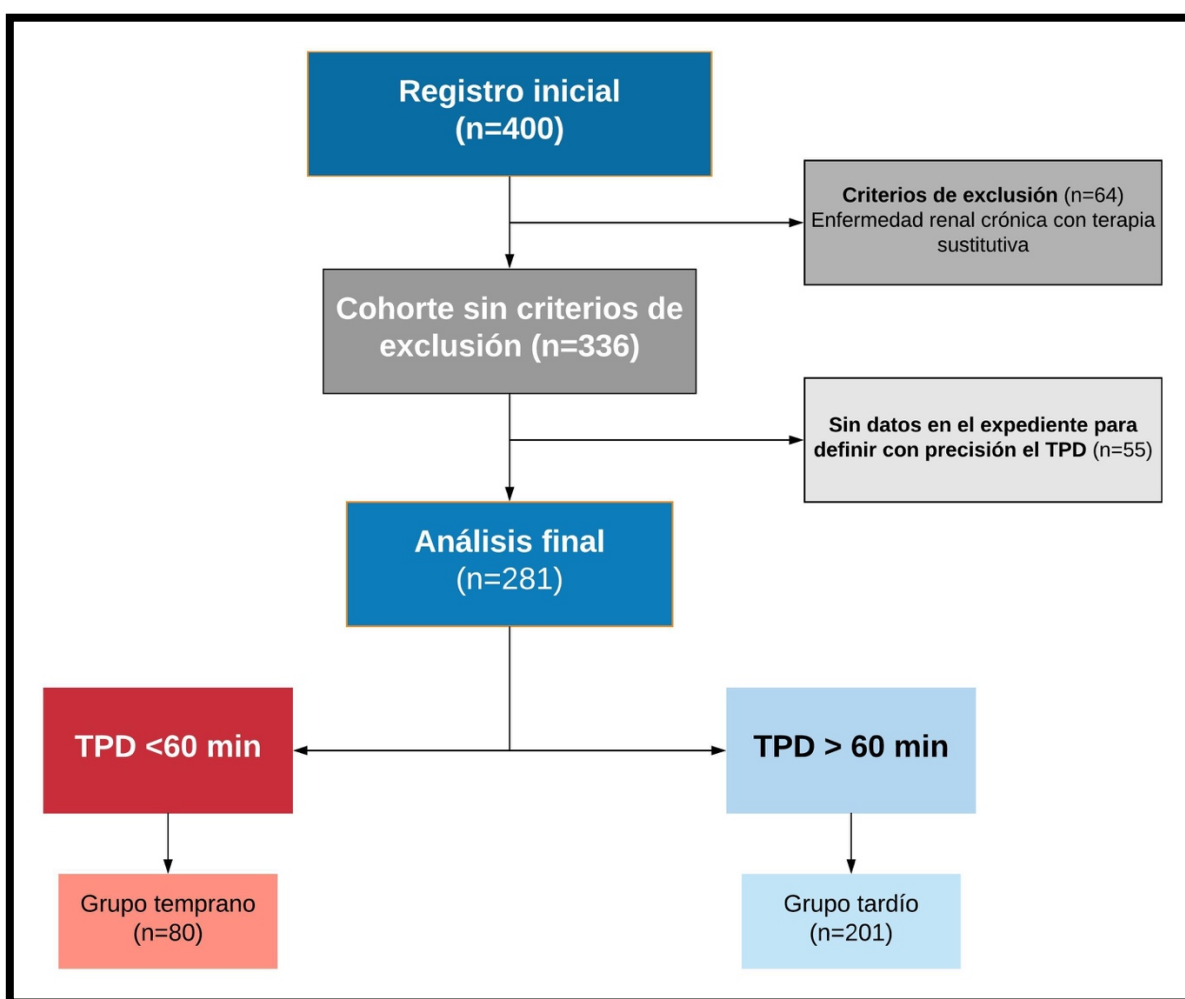
Se definió tiempo puerta diurético al comprendido desde la hora de llegada y registro del paciente en el servicio de urgencias hasta la hora de administración del diurético según el registro de la hoja de indicaciones de urgencias (Formato 300-05), los diuréticos utilizados fueron furosemida y bumetanida, las dosis elegidas fueron a criterio del médico tratante y la vía de administración fue intravenosa ya sea en bolos o infusión continua.

Para el análisis estadístico de las características basales de los pacientes y para el cálculo de las medianas de rangos de tiempo se utilizó análisis estadístico descriptivo, para las diferencias en las tasas de mortalidad y variables con distribución no normal se realizó la prueba de U de Mann-Whitney utilizando el software SPSS 16.

Resultados

Durante el período del estudio, 400 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. Sesenta y cuatro pacientes tuvieron criterios de exclusión dejando 336 pacientes; de entre estos pacientes, en cincuenta y cinco de ellos no se pudo determinar de manera exacta el tiempo puerta diurético, por lo que se excluyeron. Después de estas exclusiones la cohorte final sometida al análisis fue de 281 pacientes (figura 1).

FIGURA 1 – Flujograma del estudio



- Se incluyeron 281 pacientes en el análisis final. TPD = tiempo puerta diurético

Utilizando un punto de corte de 60 minutos para el tiempo puerta diurético (TPD), se clasificaron dos grupos, el de tratamiento temprano (TPD <60 min) con 80

pacientes (28.5%) y el de tratamiento tardío (TPD >60 min) con 201 pacientes (71.5%). Las características basales se muestran en la tabla 1, de la población estudiada el predominio fue de hombres (68.3% vs 31.7%), la media de edad fue de 57.9 ± 17 , la media del índice de masa corporal (IMC) fue de 26.8 ± 5.3 , la media de la tasa de filtrado glomerular estimada por fórmula de Cockcroft-Gault ($\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$) fue de 62.5 ± 43 .

Tabla 1 – Características basales			
	Tratamiento temprano (n=80)	Tratamiento tardío (n=201)	p
Edad (años)	63	59.5	
Sexo			0.88
Hombres	54 (67.5)	138 (68.7)	
Mujeres	26 (32.5)	63 (31.3)	
IMC (kg/m^2)	25.9	25.9	
Tabaquismo	9 (11.3)	27 (13.4)	0.69
Hipertensión arterial	43 (53.8)	88 (43.8)	0.14
Diabetes tipo 2	23 (28.8)	58 (28.9)	1
Dislipidemia	12 (15)	39 (19.4)	0.49
EPOC	11 (13.8)	11 (5.5)	0.02
IAM previo	24 (30)	43 (21.4)	0.16
ACTP	10 (12.5)	15 (7.5)	0.24
CRC	2 (2.5)	5 (2.5)	1
EVC isquémico	3 (3.8)	10 (5)	0.76
Fibrilación atrial	16 (20)	57 (18.4)	0.73
Tensión arterial sistólica (mmHg)	118	111	
Frecuencia cardíaca (lpm)	100	90	
TFGe* ($\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$)	46.2	55.5	
Clase funcional (NYHA)			
II	21 (26.2)	78 (38.8)	
III	45 (56.2)	97 (48.2)	
IV	14 (17.6)	26 (13)	
Síntomas			
Edema	62 (77.5)	147 (73.1)	0.54
Disnea	77 (96.3)	186 (93)	0.41
Estertores	73 (91.3)	174 (86.6)	0.31
FEVI			
40-30%	31 (38.8)	64 (31.8)	
29-20%	25 (31.3)	79 (39.3)	
<20%	21 (30)	58 (28.9)	
Etiología			
Isquémica	30 (37.5)	47 (23.4)	
No isquémica	50 (62.5)	154 (76.6)	

Valores n (%). IMC = índice de masa corporal, EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica, IAM previo = infarto agudo de miocardio previo, ACTP = angioplastia coronaria transluminal percutánea previa, CRC = cirugía de revascularización coronaria previa, EVC isquémico = evento vascular cerebral isquémico previo, TFGe = tasa de filtrado glomerular estimada, NYHA = New York Heart Association, FEVI = fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. * Calculada mediante fórmula de Cockcroft-Gault

De los dos grupos estudiados, el que recibió tratamiento temprano contaba con más enfermedad pulmonar obstructiva crónica de manera significativa ($p=0.02$), se presentó con mayor deterioro clínico catalogado con una peor clase funcional, así mismo con más datos clínicos de congestión que el grupo tardío (edema, estertores y disnea), en ambos grupos la etiología no isquémica de la falla cardíaca fue la predominante, la clase funcional III de la NYHA fue la predominante en ambos grupos, en relación a los síntomas el más frecuente fue la disnea. La media de tiempo para la administración del diurético fue de 7 horas con 8 minutos y la media de días de estancia intrahospitalaria fue de 15 días.

En relación al desenlace primario del estudio, se compararon ambos grupos valorando mortalidad intrahospitalaria encontrando una mortalidad intrahospitalaria del 26.3% en el grupo de tratamiento temprano y del 24.4% en el grupo de tratamiento tardío, sin diferencia estadísticamente significativa (OR: 1.1; IC 95% 0.61 a 1.99; p 0.761).

Haciendo un análisis multivariado tomando en cuenta la clase funcional, se encontró que los pacientes en clase funcional 2 presentaron una mortalidad de 9.5% en el grupo de tratamiento temprano (2 muertes y 19 vivos) y 12.8% en el tardío (10 muertes y 68 vivos), sin diferencia estadísticamente significativa (OR: 1.39, IC 95% 0.28 a 6.92; p 0.681), en clase funcional 3 el grupo temprano tuvo mortalidad del 28.9% (13 muertes y 32 vivos) y el tardío 23.7% (23 muertes y 74 vivos) sin diferencias significativas (OR: 0.76, IC 95% 0.34 a 1.69; p 0.538), finalmente en los pacientes con clase funcional 4 tampoco hubo diferencia con significancia estadística, el grupo de tratamiento temprano con mortalidad del 42.9% (6 muertes y 8 vivos) y del 61.5% en el tardío (16 muertes y 10 vivos) (OR: 2.1, IC 95% 0.56 a 7.99; p 0.327), estos resultados se representan en la figura 2.

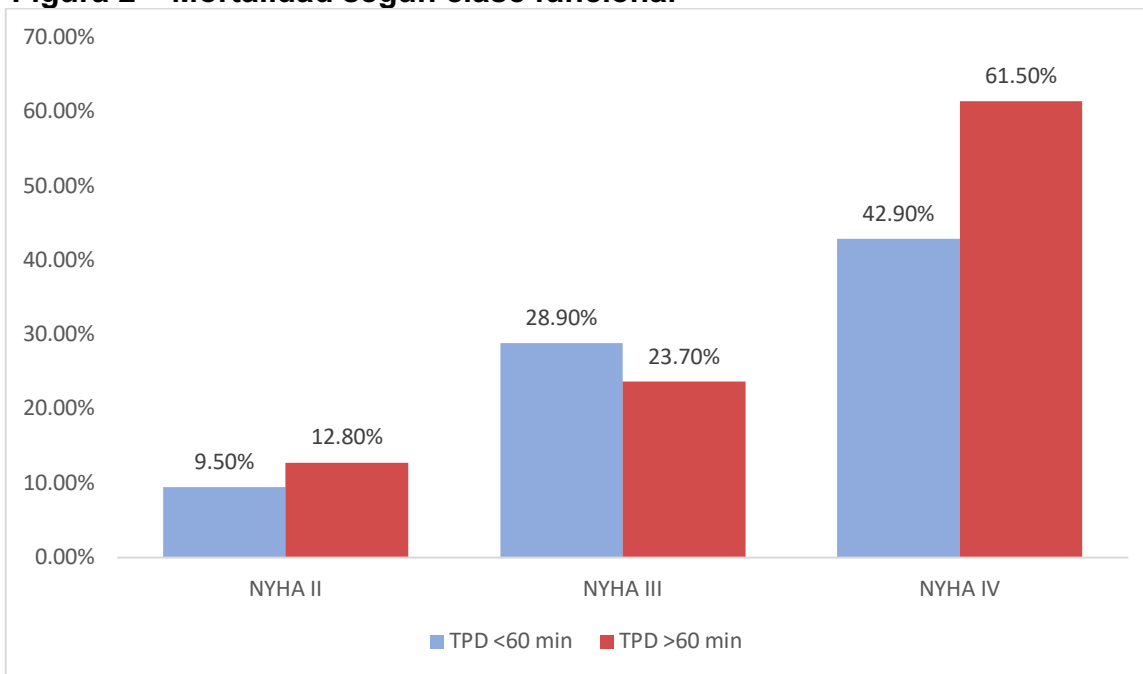
Así mismo se realizó un análisis considerando las etiologías (isquémica y no isquémica) encontrando que el grupo de tratamiento temprano tuvo una mortalidad de 20% contra el 17% en el grupo tardío en los pacientes con falla cardíaca e historia

de cardiopatía isquémica sin diferencia significativa ($p = 0.769$), así mismo en el grupo de otras cardiopatías no isquémicas con 30% y 26.6% en grupo temprano y tardío respectivamente ($p = 0.716$), los resultados se muestran en la tabla 2.

Tabla 2 – Desenlace primario y secundario				
	TPD <60 min (n = 80) No. (%)	TPD >60 min (n = 201)	Odds Ratio (IC 95%)	P
Mortalidad intrahospitalaria	21 (26.3)	49 (24.4)	1.1 (0.61 – 1.99)	0.761
Mortalidad por clase funcional				
NYHA II	2 (9.5)	10 (12.8)	1.39 (0.28 – 6.92)	0.681
NYHA III	13 (28.9)	23 (23.7)	0.76 (0.34 – 1.69)	0.538
NYHA IV	6 (42.9)	16 (61.5)	2.1 (0.56 – 7.99)	0.327
Mortalidad por etiología				
Isquémico	6 (20)	8 (17)	-	0.769
No isquémico	15 (30)	41 (26.6)	-	0.716

TPD = tiempo puerta diurético, IC = intervalo de confianza, NYHA = New York Heart Association

Figura 2 – Mortalidad según clase funcional



TPD = tiempo puerta diurético, NYHA = New York Heart Association

Discusión

La terapéutica empleada en la insuficiencia cardíaca aguda a diferencia de la utilizada en el contexto crónico no ha logrado disminuir la mortalidad en el corto plazo, por lo que se han buscado diferentes estrategias para incidir en los desenlaces negativos.

Como ya se mencionó previamente, el estudio REALITY – HF, demostró que la utilización precoz del diurético en el contexto agudo de la insuficiencia cardíaca puede mejorar el pronóstico, encontrando incluso una relación lineal entre el tiempo y la mortalidad¹³. En esta ocasión se hizo una revisión del registro de pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” para valorar si esta relación existe en nuestra población, sin embargo, los resultados obtenidos difieren de los reportados por Matsue y colaboradores, ya que en este estudio no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos estudiados, de hecho mostraron de manera general una tendencia hacia mayor mortalidad en el grupo de pacientes tratados de manera precoz. Esto pudiera explicarse ya que los pacientes tratados de manera temprana (TPD <60 min) se encontraban clínicamente con más datos de congestión, más taquicárdicos y en peor clase funcional, lo cual sabemos tiene implicación pronóstica¹⁴, de manera que para el clínico se vuelve más clara la indicación de administrar diuréticos para mejoría de los síntomas, en contraste con el paciente que viene menos sintomático, con mejor clase funcional y sin tantos signos de congestión a quien el tratamiento diurético se indica mas tarde. También es importante mencionar que no existe como tal un tiempo estandarizado para la administración del diurético, las guías actuales hacen referencia al uso del diurético en caso de datos de sobrecarga de volumen, sin embargo, no especifican el tiempo recomendado para su administración^{2,15}, lo cual representa gran variabilidad en el TPD, comparado con el estudio original donde el tiempo promedio fue de 90 minutos, en nuestra institución el promedio de tiempo fue de 428 minutos.

A pesar de esto, si pudimos observar ciertos resultados que se asemejan a lo reportado en la literatura internacional, por ejemplo, cuando se hace el análisis según la clase funcional, notamos que aquellos con clase funcional II y IV (figura 2), tienen una tendencia a menor mortalidad si son tratados de manera temprana con el diurético, como se ha mencionado, esta tendencia no alcanzó la significancia estadística probablemente por el número de pacientes incluidos.

Las limitantes de este estudio además de que no fue diseñado propiamente para demostrar reducción de la mortalidad dado el carácter retrospectivo, es la cantidad de pacientes incluidos en el análisis, no se valoró la terapéutica adjunta como el uso de beta bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de mineralocorticoides, antagonistas de receptores de angiotensina II, inhibidores de neprilisina así como el uso de inotrópicos, vasopresores o dispositivos de asistencia ventricular izquierda. Otra limitante del estudio es la etiología de la insuficiencia cardíaca, en nuestro estudio el grueso de los pacientes era de etiología distinta a la cardiopatía isquémica (cardiopatía reumática con enfermedad valvular, cardiopatías congénitas, idiopáticas, infiltrativas, entre otras) a diferencia de los países desarrollados donde la causa principal es la isquémica.

Hasta el momento no existen suficientes estudios que esclarezcan el rol del diurético más allá del beneficio sintomático en pacientes con falla cardíaca aguda, pero pareciera que la normalización de la volemia de manera temprana pudiera tener impacto en la mortalidad, se necesitan más estudios con más pacientes para conocer los efectos en la sobrevida de estos fármacos.

Conclusiones

El tratamiento diurético temprano (<60 minutos) en el paciente hospitalizado por insuficiencia cardíaca aguda no disminuye de manera significativa la mortalidad en comparación con la administración tardía (>60 minutos). Existe una tendencia a disminuir la mortalidad en pacientes tratados de manera temprana, que son admitidos en clase funcional II y IV. Se necesitan estudios con un mayor número de pacientes para definir si estas tendencias tienen significancia estadística.

Bibliografía:

1. Ferrari, R., Balla, C., & Fucili, A. (2016). Heart failure: an historical perspective. *European Heart Journal Supplements*, 18(suppl G), G3–G10.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Authors/Task Force Members. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129–200.
3. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93: 1137 – 1146.
4. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002;106(24):3068.
5. Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de Salud 2012. Ensanut 2012. México: Secretaría de Salud; 2012.
6. Storrow AB, Jenkins CA, Self WH, et al. The burden of acute heart failure on U.S. emergency departments. *J Am Coll Cardiol HF* 2014;2:269–77
7. Joseph SM, Cedars AM, Ewald GA, et al. Acute decompensated heart failure: contemporary medical management. *Tex Heart Inst J*. 2009;36(6):510.
8. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006; 27:2725.
9. Carles Trullàs, J., Morales-Rull, J. L., & Formiga, F. (2014). Tratamiento con diuréticos en la insuficiencia cardíaca aguda. *Medicina Clinica*, 142(SUPPL. 1), 36–41.
10. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;364:797-805.

11. Fonarow GC. The Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE): opportunities to improve care of patients hospitalized with acute decompensated heart failure. *Rev Cardiovasc Med.* 2003;4 Suppl 7:S2-30
12. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J.* 2006;27:2725-36.
13. Matsue, Y., Damman, K., Voors, A. A., Kagiya, N., Yamaguchi, T., Kuroda, S., ... Kitai, T. (2017). Time-to-Furosemide Treatment and Mortality in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(25), 3042–3051.
14. Rame, J. E., Dries, D. L. and Drazner, M. H. (2003), The Prognostic Value of the Physical Examination in Patients With Chronic Heart Failure. *Congestive Heart Failure*, 9: 170-178.
15. Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Colvin, M. M., ... Westlake, C. (2017). 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(6), 776–803.