

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA” – BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**



**Sindromul Wellens: fenotip particular de sindrom coronarian
acut – spectru etiopatogenic și implicații prognostice.
Promisiuni și controverse.**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător științific:

PROF. UNIV. CRINA JULIETA SINESCU

Student-doctorand:

MIHAI (căs. AVRAM) ANAMARIA-GEORGIANA

București

2021

CUPRINSUL TEZEI DE DOCTORAT

LISTA CU LUCRĂRILE ȘTIINȚIFICE PUBLICATE.....	5
LISTA CU ABREVIERI ȘI SIMBOLURI.....	7
INTRODUCERE.....	11
I. PARTEA GENERALĂ	
1. Epidemiologia bolii coronariene.....	18
1.1. Scurt istoric.....	18
1.2. Epidemiologia bolii coronariene.....	19
1.3. Epidemiologia infarctului miocardic.....	19
1.4. Mortalitatea de cauză cardiovasculară.....	21
1.5. Costuri.....	22
1.6. Boala coronariană în România.....	22
2. Definiția universală a infarctului miocardic.....	24
3. Fenotipuri electrocardiografice particulare în sindroamele coronariene acute.....	32
3.1. Blocul de ramură nou sau prezumptiv nou apărut.....	33
3.1.1. Blocul de ramură stângă.....	33
3.1.2. Blocul de ramură dreaptă.....	35
3.2. Supradenivelarea de segment ST în aVR.....	36
3.3. Infarctul miocardic posterior izolat.....	36
3.4. Undele T de Winter.....	38
3.5. Sindromul Wellens.....	40
3.6. Fenocopia Brugada indusă de ischemia miocardică.....	40
3.7. Concluzii.....	42
4. Sindromul Wellens.....	44
4.1. Introducere.....	44
4.2. Istoric.....	44
4.3. Nomenclatură.....	45
4.4. Epidemiologie.....	45
4.5. Etiologie.....	46
4.5.1. Ateroscleroza.....	46
4.5.1.1. Ateroscleroza arterelor coronare native.....	46

4.5.1.2. Neoateroscleroza intrastent.....	46
4.5.1.3. Ateroscleroza pe grefă de by-pass aorto-coronarian.....	47
4.5.1.4. Boala coronariană nonobstructivă.....	47
4.5.2. Pseudo-Wellens sau fenocopii Wellens.....	47
4.5.2.1. Spasmul coronarian pe placă noncritică.....	48
4.5.2.2. Spasmul coronarian indus de consumul de substanțe ilicite.....	49
4.5.2.3. Disecția spontană de arteră coronară.....	50
4.5.2.4. Fistulele coronariene.....	52
4.5.2.5. Puntea miocardică.....	52
4.5.2.6. Cardiomiopatia de stress.....	53
4.5.2.7. Status postconversie electrică pentru tulburări de ritm supraventriculare.....	54
4.6. Fiziopatologie.....	55
4.7. Tablou clinic.....	58
4.7.1. Simptome.....	59
4.7.2. Semne.....	59
4.8. Investigații paraclinice.....	60
4.8.1. Electrocardiograma.....	60
4.8.1.1. Modificări electrocardiografice tipice.....	60
4.8.1.2. Aspecte electrocardiografice particulare.....	64
4.8.1.2.1. Evoluția unui tip Wellens către celălalt.....	64
4.8.1.2.2. Coexistența tipului A cu tipul B.....	64
4.8.1.2.3. Sindrom Wellens pe fond de BRS preexistent.....	64
4.8.1.2.4. Sindrom Wellens după rezoluția BRS tranzitor.....	66
4.8.1.2.5. Sindrom Wellens pe ritm cardiostimulat.....	66
4.8.2. Ecocardiografia.....	68
4.8.3. Coronarografia.....	72
4.8.4. Angiografia coronariană prin CT.....	74
4.8.5. Teste de stress.....	74
4.9. Diagnostic pozitiv.....	75

4.10. Diagnostic diferențial.....	75
4.10.1. Tiparul juvenil persistent.....	77
4.10.2. Cordul atletului.....	77
4.10.3. Hipervoltajul.....	78
4.10.4. Tromboembolismul pulmonar.....	78
4.10.5. Blocul de ramură dreaptă.....	78
4.10.6. Sindromul Brugada.....	78
4.10.7. Afecțiunile sistemului nervos central.....	79
4.10.8. Efectul digitalic.....	79
4.10.9. Hipokaliemia.....	79
4.10.10. Cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept.....	79
4.10.11. Cardiomiopatia hipertrofică.....	80
4.10.12. Undele T de memorie.....	81
4.10.13. Pericardita.....	82
4.10.14. Undele T aplatizate/negative de mică amplitudine.....	82
4.11. Prognostic.....	83
4.12. Tratament.....	84

II. CONTRIBUȚII PERSONALE

5. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	87
6. Metodologia generală a cercetării.....	89
6.1. Generalități.....	89
6.2. Criterii de includere și de excludere.....	89
6.3. Protocol de evaluare a pacienților.....	90
6.4. Statistica studiului.....	97
7. Caracteristicile lotului de pacienți cu semnul Wellens.....	99
8. Analiza comparativă a pacienților cu sindrom Wellens cu un lot control de sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST.....	136
8.1. Caracterizarea populației de studiu.....	136
8.2. Rezultate.....	143
8.3. Discuții.....	195
9. Cazuri particulare de sindrom Wellens.....	207
9.1. Sindrom Wellens cu prezentare de tip sindrom Brugada.....	207
9.2. Sindrom Wellens cauzat de neoateroscleroza intrastent.....	209

9.3.Sindrom Wellens cauzat de ateroscleroza pe grefă de by-pass aorto-coronarian.....	211
9.4.Sindrom Wellens produs prin spasm coronarian pe placă necritică....	213
9.5.Sindrom Wellens produs prin punte miocardică.....	215
9.6.Sindrom Wellens post-conversia tulburărilor paroxistice de ritm supraventriculare.....	217
9.7.Sindrom Wellens cu localizare la nivelul teritoriului inferior.....	219
10. Concluzii și contribuții personale.....	223
10.1. Concluzii.....	223
10.2. Contribuții personale.....	226
11. Limite ale studiului și perspective de cercetare.....	227
11.1. Limite ale studiului.....	227
11.2. Perspective de cercetare.....	228
BIBLIOGRAFIE.....	229
ANEXE.....	255

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

PREMIZE

Tema pe care am abordat-o în cadrul tezei de doctorat porneste de la principiul "*time is muscle*", enunțat în urmă cu aproape 50 de ani de către Prof. Eugene Braunwald, conform căruia în sindroamele coronariene acute (SCA), interpretarea corectă a ECG este esențială pentru instituirea rapidă a intervențiilor terapeutice de salvare a miocardului la risc sau de limitare a ariei infarctate [1].

Clasificarea SCA se face pe baza aspectului ECG, funcție de *prezența* sau *absența* supradenivelării de segment ST, cu implicații terapeutice în sensul că ghidurile în vigoare recomandă terapie de reperfuzie de urgență **numai** la pacienții cu SCA **cu** SST [2]. Însă criteriile standard pentru diagnosticul ECG al IMA cu SST omit pacienții cu o serie de modificări ECG atipice, dar care se corelează un risc crescut de IM transmural, denumite *echivalențe* de IM cu SST, cu indicație de tratament invaziv precoce.

Ghidul ESC pentru Managementul pacienților cu IMA cu SST din 2017 recunoaște drept prezentări ECG atipice: blocul de ramură nou instalat (BRS sau BRD), ritmul ventricular de cardiostimulare, IM posterior izolat, ischemia datorată subocluziei trunchiului comun (TC) sau afectării multicoronariene [2]. La acestea se adaugă: undele T de Winter, fenocopia Brugada indusă de ischemia miocardică și **sindromul Wellens**, subiectul cercetării de față.

În 1979 Gerson și colaboratorii au sesizat că 92% dintre pacienții care au prezentat negativarea componentei terminale a undelor T în derivațiile precordiale la efort au avut o stenoză de peste 75% a ADA în segmentul proximal [3]. În 1982, de Zwaan împreună cu Wellens au descris la pacienții cu angină instabilă un tipar ECG similar, denumit ulterior sindrom Wellens, care se asociază cu evoluție nefavorabilă sub tratament conservator (75% dintre pacienții tratați conservator au dezvoltat ulterior un IM extensiv la nivelul peretelui anterior) și se corelează cu o stenoză critică de ADA proximal (toți pacienții evaluați invaziv au avut o stenoză $\geq 90\%$ a ADA) [4].

Conform descriției originale, sindromul Wellens este cauzat de ateroscleroza arterelor coronare native. Ulterior au fost descrise și alte cauze aterosclerotice, cum ar fi neoateroscleroza intrastent [5], precum și o serie de cauze non-aterosclerotice denumite fenocopii Wellens: spasmul coronarian pe placă noncritică [6, 7], spasmul coronarian indus de

consumul de substanțe ilicite [8], disecția spontană de arteră coronară [9], fistulele coronariene [10], puntea miocardică [11], cardiomiopatia de stress (Takotsubo) [12].

Din punct de vedere fiziopatologic, cea mai acceptată ipoteză etiopatogenică este *ipoteza leziunii de reperfuzie miocardică*, conform căreia un episod scurt și tranzitor de ischemie miocardică prin ruptura plăcii de aterom determină ocluzia trombotică a arterei incriminate, urmată de reperfuzia spontană (sau facilitată de tratamentul antitrombotic) *înainte* de constituirea IM [13]. Această succesiune de evenimente determină inițial o minimă supradenivelare de segment ST, ulterior remisiunea supradenivelării de segment ST și apariția undelor T bifazice sau negative, odată cu recanalizarea arterei și dispariția simptomelor. Modificările ECG în SW sunt de 2 tipuri:

- tipul A: punct J izoelectric sau minim supradenivelat (1mm) - segment ST concav sau orizontal - o primă porțiune pozitivă a undei T și o porțiune terminal negativă (unde T bifazice, +/-);

- tipul B: punct J subdenivelat - segment ST convex - undă T negativă, adâncă, simetrică [4].

Criteriile de diagnostic al SW datează din 2002 și aparțin lui Rhinehardt. Pe lângă modificările ECG tipice în derivațiile V2-V3, este necesară întrunirea următoarelor criterii:

- istoric de angină;
- tipar ECG caracteristic prezent în perioadele interdureroase;
- absența supradenivelării de segment ST sau supradenivelare minimă de segment ST (<1mm);
- absența undelor Q patologice în derivațiile precordiale (și a pierderii progresiei undelor R în derivațiile precordiale);
- absența creșterii sau creștere minimă a markerilor de necroză miocardică [14].

IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE

Obiectivul central al studiului de față este poziționarea SW în spectrul larg al SCA prin compararea pacienților cu sindrom Wellens cu o populație de pacienți cu SCA fără SST echivalentă din punct de vedere al vârstei și sexului.

Obiectivele secundare sunt reprezentate de:

- caracterizarea unui lot de pacienți cu SCA ce prezintă pe ECG *semnul* Wellens (indiferent de gradul de necroză miocardică asociat);

- identificarea predictorilor de recurențe ischemice, de revascularizare ulterioară și de mortalitate la nivelul întregului lot de studiu;
- validarea capacității predictive a scorului de risc GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) 2.0 în ceea ce privește mortalitatea estimată la 6 luni față de mortalitatea observată la 6 luni la nivelul întregului lot de studiu.

METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII

Pentru întocmirea prezentei lucrări am realizat un studiu prospectiv, longitudinal, care a inclus o cohortă de pacienți consecutivi prezentați la Spitalul Clinic de Urgență Bagdasar-Arseni (SCUBA) sau transferați din provincie pentru tratamentul intervențional al SCA fără SST în perioada ianuarie 2018 – decembrie 2019. Criteriile de includere au fost:

- sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST;
- semn Wellens tip A sau B într-un grupaj de derivații, la prezentare sau dezvoltat în cursul internării;
- evaluare angiografică în cursul internării de referință;
- vârsta peste 18 ani;
- acordul pacientului.

Criteriile de excludere au fost:

- sechelă electrică de infarct miocardic în teritoriul cu modificări ECG actuale;
- blocul major de ramură stângă;
- patologii ce au ridicat suspiciunea inițială de SCA fără SST, dar care ulterior au fost infirmate: miocardită acută, pericardită lichidiană, trombembolism pulmonar acut, cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept, cardiomiopatia hipertrofică, afecțiuni ale sistemului nervos central;
- retenție azotată cu creatinină persistent peste 3 mg/dl;
- refuzul inițial al pacientului sau retragerea consimțământului pe parcursul studiului.

La momentul internării de referință (T0) am cules următoarele date:

- date demografice;
- date de identificare;
- profilul de risc cardiovascular;
- antecedente personale patologice relevante;
- medicația cronică la domiciliu;
- simptomatologia la prezentarea la spital;

- date clinice la prezentarea la spital;
- date electrocardiografice;
- date biologice;
- date ecocardiografice;
- evaluarea riscului;
- date angiografice;
- date terapeutice;
- complicații intraspitalicești.

La momentul vizitei de o lună am cules următoarele date:

- date clinice;
- date ECG;
- date ecocardiografice.

La momentul vizitei de 6 luni am cules următoarele date:

- date clinice;
- date ECG;
- date de laborator;
- date ecocardiografice;
- date prognostice: respitalizări, recurențe ischemice, revascularizare ulterioară, revascularizare recurentă, repetarea revascularizării vasului țintă, decese.

Datele culese le-am introdus inițial într-o bază de date în programul Microsoft Excel și apoi le-am analizat folosind programul de analiză statistică SPSS, adaptând tipul funcției statistice aplicate la tipul de parametru studiat.

REZULTATE:

ANALIZA COMPARATIVĂ SW - SCA FĂRĂ SST

Lotul Wellens a inclus 64 de pacienți cu tipar Wellens în orice grupaj de derivații contigue, care respectă restul criteriilor de diagnostic pentru SW. În ceea ce privește markerii de necroză miocardică, am selectat pacienții cu valori normale ale enzimelor de necroză miocardică CK și CK-MB. Lotul control a fost alcătuit dintr-o populație de 63 de pacienți cu SCA fără SST echivalentă ca vârstă și gen.

Pentru profilul de risc cardiovascular (tabagism, HTA, dislipidemie, diabet zaharat) diferențele între cele 2 loturi au fost nesemnificative statistic, cu mențiunea unei proporții mai mari de pacienți diabetici în lotul control (65,1% în lotul control vs 48,4% în lotul Wellens, p

= 0,07). Din punct de vedere al antecedentelor cardiovasculare, nu au fost diferențe în ceea ce privește istoricul de angină pectorală, infarct miocardic, angioplastie coronariană, insuficiență cardiacă sau alte determinări aterosclerotice. Referitor la medicația cronică de la domiciliu anterior internării de referință, nu au existat diferențe semnificative statistic pentru pretratamentul cu antiagregant plachetar, betablocant sau statină, dar cu o tendință către o proporție mai mare de pacienți pretratați cu statină în lotul Wellens (53,1% vs 38,1%, $p = 0,08$). În ceea ce privește tabloul clinic la admisie, toți pacienții din lotul control au avut angină pectorală înainte de prezentare, diferență semnificativă statistic față de lotul Wellens (100% vs 82,8%, $p = 0,001$). Legat de severitatea tabloul clinic la prezentarea la spital, am observat o proporție mai mare de pacienți cu stare generală gravă la admisie, aflați în clasa Killip > I, în lotul control, cu semnificație statistică (38,1% vs 21,9%, $p = 0,5$).

Au fost înregistrate diferențe nesemnificative statistic între cele 2 loturi în ceea ce privește vârsta ($p = 0,997$) și frecvența cardiacă la prezentare ($p = 0,253$). Tensiunea arterială sistolică a fost semnificativ mai mare în grupul control (valoare medie 153,3 mmHg, SD = 27,768) față de grupul Wellens (valoare medie 143,44 mmHg, SD = 22,89), $p = 0,031$.

Intervalul de timp de la debutul simptomatologiei și până la prezentarea la spital a fost semnificativ statistic mai mic în grupul control (medie 10,51 h, SD = 17,5) față de grupul de studiu (22,6 h, SD = 31,78), $p = 0,01$. În schimb, intervalul de timp de la internare și până la efectuarea coronarografiei a fost similar în cele 2 loturi, în medie 71,95 h (SD = 61,41) în lotul Wellens și 85,58 h (SD = 69,61) în lotul control, $p = 0,245$.

Dintre datele electrocardiografice, am observat că pacienții din lotul control au avut o proporție semnificativ mai mare de sechele electrice de necroză miocardică, 39,7% vs 4,7%, $p < 0,001$. În ceea ce privește tipul modificărilor ECG la prezentare, pacienții din lotul control au avut preponderent subdenivelări de segment ST (36,5% față de 6,3% în lotul Wellens), iar cei din lotul Wellens au avut preponderent modificări de undă T (59,4% față de 11,1% în lotul control), p global înalt semnificativ statistic, 0,001. Menționez că restul de pacienți din lotul Wellens au dezvoltat tiparul ECG caracteristic în cursul internării. Distribuția modificărilor ECG a fost semnificativ statistic diferită între cele 2 loturi de studiu, $p < 0,0001$. În lotul Wellens majoritatea pacienților au prezentat modificări ECG în teritoriul anterior (87,5%), conform definiției clasice. În lotul control a fost o proporție mare de pacienți cu ECG perfect anodin (38,7%). În cadrul lotului Wellens, prevalența tipului A a fost de 43,9%, iar a tipului B de 56,1%. Am analizat valoarea predictivă a SW în teritoriul anterior pentru detecția leziunii semnificative ADA/TC și am găsit o Sb de 94,12%, o Sp de 38,46%, o VPP de 85,71% și o VPN de 62,50%. De asemenea, am analizat valoarea predictivă a SW în teritoriul

inferior pentru detecția leziunii semnificative de ACD și am găsit o Sb de 25%, o Sp de 100%, o VPP de 100% și o VPN de 90,62%.

După cum era de așteptat, au fost înregistrate diferențe semnificative statistic în ceea ce privește valoarea troponinei I înalt sensibile la prezentare (321,62 ng/l în lotul Wellens vs 1567,39 ng/l în lotul control, $p = 0,049$) și valoarea maximă a troponinei I înalt sensibile (553,91 ng/l în lotul Wellens și 4029,12 în lotul control, $p = 0,002$), ceea ce reflectă o arie de necroză miocardică mai mare în cazul pacienților din lotul control. Referitor la markerul de insuficiență cardiacă NT-proBNP, nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic între cele 2 loturi (1204,43 pg/ml în lotul Wellens vs 1286,84 pg/ml în lotul control, $p = 0,808$), ceea ce înseamnă că cele 2 populații erau similare în ceea ce privește severitatea insuficienței cardiace.

Din punct de vedere ecocardiografic, pacienții din lotul Wellens au avut preponderent tulburări de cinetică segmentară în teritoriul anterior (59,4% față de 33,3% în lotul control), iar cei din lotul control au avut o pondere mai mare de tulburări de cinetică segmentară în teritoriul inferior (20,6% față de 12,5% în lotul Wellens), p global 0,03. Severitatea regurgitării mitrale a fost similară în cele 2 grupuri (p global = 0,565), dar în lotul Wellens au fost mai multe cazuri cu regurgitare mitrală severă (6,3% față de 3,2%), iar în lotul control au fost mai multe cazuri cu regurgitare mitrală ușoară (71,4% față de 64,1%). Pentru principalele variabile continue ecocardiografice nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic. Performanța sistolică a VS a fost apreciată prin intermediul FEVS, care a avut o valoare medie de 47,48% în lotul Wellens și 48,19% în lotul control, $p = 0,63$, și prin intermediul scorului de cinetică parietală indexat, LVWMSi, care a avut o valoare medie de 1,34 în lotul Wellens și 1,27 în lotul control, $p = 0,272$.

Evaluarea riscului pe baza scorului de risc GRACE 1.0 a generat o diferență ne semnificativă statistic între cele 2 grupuri, cu valori medii încadrabile în terțila de risc scăzut (≤ 108 pct), (94,97 pct pentru lotul Wellens, 101,46 pct pentru lotul control, $p=0,197$). Am analizat distribuția pacienților în cele 3 terțile de risc ale scorului GRACE 1.0 și am obținut rezultate semnificative statistic ($p=0,042$). Astfel, 73,4% dintre pacienții din grupul Wellens, respectiv 55,6% dintre pacienții din grupul control s-au încadrat în terțila de risc scăzut (≤ 108 pct), 20,3% dintre pacienții din lotul Wellens, respectiv 34,9% dintre pacienții din lotul control au fost în terțila de risc moderat (109-140 pct), iar 6,3% dintre pacienții din grupul Wellens, respectiv 9,5% dintre pacienții din grupul control au avut un scor mai mare de 140 pct, corespunzător terțilei de risc înalt. Mortalitatea intraspitalicească prezisă pe baza valorii medii a scorului de risc GRACE 1.0 a fost de sub 1% în ambele loturi. Mortalitatea

intraspitalicească prezisă pe baza scorului GRACE 2.0 în lotul Wellens a fost de 1,92%, iar în lotul control de 2,53%, diferență nesemnificativă statistic ($p=0,31$). Mortalitatea intraspitalicească observată în ambele loturi a fost de 0%. La finalul perioadei de urmărire de 6 luni, mortalitatea estimată prin intermediul scorului GRACE 2.0 a fost de 4,3% în lotul Wellens și de 6,02% în lotul control, la limita semnificației statistice ($p = 0,08$).

În ceea ce privește bilanțul lezional, majoritatea pacienților din lotul Wellens au avut leziuni uniconariene, diferență semnificativă statistic față de lotul control (46,9% în grupul Wellens vs 20,6% în grupul control, $p = 0,02$), în timp ce majoritatea pacienților din lotul control au avut leziuni triconariene (34,9% în lotul control vs 10,9% în lotul Wellens, $p = 0,02$). Ponderea pacienților cu leziuni biconariene a fost similară în cele 2 grupuri, 21,9% în grupul Wellens și 23,8% în grupul control. Referitor la artera responsabilă de producerea evenimentului coronarian acut, în lotul Wellens au predominat TC și ADA în proporții semnificativ mai mari față de lotul control (pentru TC: 15,3% vs 9,8%, $p = 0,002$; pentru ADA: 66,1% vs 44,3%, $p = 0,002$). Deși sindromul Wellens este descris în mod clasic în teritoriul anterior în relație cu afectarea ADA, în mod surprinzător ponderea ACD ca vas culprît a fost semnificativ mai mare în lotul Wellens (13,6% vs 6,5%). Acest lucru subliniază faptul același fenomen se poate întâmpla și alte teritorii coronariene, fapt făcut cunoscut într-un articol publicat la finalul anului 2020 de către un colectiv de autori din care face parte și autoarea acestei cercetări. În lotul control s-au înregistrat semnificativ mai multe cazuri cu leziunea incriminată la nivelul ACX, 27,9% vs 1,7%, $p = 0,002$. Pentru pacienții care au prezentat ca arteră responsabilă ADA, nu au existat diferențe semnificative statistice în ceea ce privește segmentul la nivelul căruia se localizează leziunea incriminată (p global 0,375), deși am remarcat că ponderea pacienților cu leziunea incriminată la nivelul segmentului 2 al ADA a fost mai mare în lotul Wellens față de lotul control (38,5%, respectiv 22,2%). Analizând severitatea leziunii ADA, am observat că în cele 2 loturi distribuția numărului de cazuri cu stenoze semnificative (70-95%), subocluzii (stenoză 95-99%) și ocluzii (stenoză 100%) a fost similară, p global 0,992.

Ca indicație de tratament, 65,62% dintre pacienții din lotul Wellens au fost tratați prin PCI ad hoc, față de 53,96% din lotul control. În lotul martor s-a înregistrat o tendință către un număr mai mare de cazuri cu indicație de revascularizare miocardică chirurgicală, 34,9% vs 15,6%. Ponderea pacienților cu indicație de tratament farmacologic a fost similară în cele 2 loturi (10,93% în lotul Wellens vs 7,93% în lotul control. Din punct de vedere statistic nu au fost diferențe semnificative între cele 2 loturi în ceea ce privește indicația de tratament, p global 0,09. Pentru pacienții care au beneficiat de angioplastie coronariană, am analizat

completitudinea revascularizării miocardice intervenționale și am găsit că nu au fost diferențe semnificative statistic între cele 2 loturi (88,1% din lotul Wellens și 81,1% din lotul control, $p = 0,53$). Pentru pacienții cu indicație de revascularizare miocardică chirurgicală am analizat dacă există diferențe statistice referitoare la riscul anestezico-chirurgical evaluat prin intermediul scorului de risc EUROSCORE II. Aplicând atât testul ANOVA, cât și alte teste mai robuste pentru echivalența mediilor (testul Welch, testul Brown-Forsythe) nu am găsit diferențe semnificative statistic ($p = 0,303$, respectiv $0,470$).

La o lună de la internarea de referință pacienții manifestau în proporții similare fenomene de insuficiență cardiacă de clasă NYHA > I (61,9% în lotul Wellens vs 69,3% în lotul control, $p = 0,18$), în timp în lotul control au fost mai mulți pacienți care încă prezentau angină pectorală, 25,8% vs 20,6%, $p = 0,08$. Pe ECG o proporție mai mare de pacienți din lotul Wellens prezenta încă modificări ST-T la o lună, 55,6% vs 24,2%, înalt semnificativ statistic, $p < 0,001$, în acord cu studiile efectuate până acum, care au demonstrat persistența modificărilor ECG în sindromul Wellens până la câteva luni.

La 6 luni de la internarea de referință pacienții manifestau în proporții similare angină pectorală (21,6% în lotul Wellens vs 30,5% în lotul control, $p = 0,14$), în timp în lotul control au fost mai mulți pacienți care prezentau fenomene de insuficiență cardiacă de clasă NYHA > I, 71,2% vs 60%, $p = 0,05$. În decurs de 6 luni, pacienții din lotul control au avut o rată mai mare de respitalizări de cauză cardiovasculară, 41,9% față de 21,9% în lotul Wellens, diferență cu semnificație statistică, $p = 0,016$. Rata recurențelor ischemice în decurs de 6 luni a fost similară în cele 2 loturi, 18% în lotul Wellens vs 22,2% în lotul control, $p = 0,56$. Proporția de pacienți care au necesitat proceduri de revascularizare miocardică intervențională ulterioară indiferent de indicația de tratament din faza acută a fost similară în cele 2 loturi, 14,8% în lotul Wellens vs 17,5% în lotul control, $p = 0,31$. De asemenea, necesitatea revascularizării miocardice intervenționale iterative la pacienții tratați intervențional la internarea de referință a fost similară în cele 2 loturi, 11,9% în lotul Wellens vs 17,6% în lotul control, $p = 0,52$. În ceea ce privește rata repetării revascularizării pe vasul țintă nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic (4,9% în lotul Wellens vs 5,9% în lotul control, $p=1$).

Am analizat prin regresie logistică multivariată Cox cu o variabilă independentă efectul diverșilor predictorii asupra recurențelor ischemice. După ajustarea cu toți predictorii independenți, SW nu influențează recurențele ischemice. Dintre variabilele descriptive bazale discrete (vârsta, sexul, istoricul de AP, istoricul de IM, HTA, DZ, dislipidemie, tabagism, clasa Killip > I la prezentarea la spital), niciuna nu s-a asociat cu recurențele ischemice.

Valoarea troponinei I nu s-a corelat cu recurențele ischemice ($p = 0,081$), în timp ce FEVS a prezentat o asociere la limita semnificației statistice cu rata recurențelor ischemice, $p = 0,053$. Nici scorul de risc GRACE în variantele 1.0 și 2.0 intraspitalicesc nu s-a corelat cu recurențele ischemice la 6 luni. Dintre datele angiografice, vasul responsabil de evenimentul coronarian acut a prezentat o asociere semnificativă statistic cu recurențele ischemice, $p = 0,039$. Am analizat prin regresie logistică multivariată Cox cu o variabilă independentă efectul diverșilor predictorii asupra necesității revascularizării ulterioare. Testând capacitatea predictivă a acelorași factori ca pentru recurențele ischemice, am obținut rezultate la limita semnificației statistice pentru istoricul de angină pectorală ($p = 0,072$) și pentru HTA ($p = 0,064$).

La finalul perioadei de urmărire de 6 luni nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește mortalitatea globală, 6,3% în lotul Wellens față de 7,9% în lotul control, $p = 0,74$. Având în vedere rezultatele testului chi pătrat, am efectuat analiza supraviețuirii cu ajutorul funcției Kaplan Meyer, fără a identifica o diferență semnificativă statistic între decesele din lotul Wellens față de cele din lotul control ($p = 0,694$). În urma aplicării funcției de regresie logistică multivariată Cox cu o variabilă independentă, am evaluat efectul diferiților predictorii asupra supraviețuirii. Variabilele descriptive bazale discrete din datele demografice și profilul de risc cardiovascular nu au prezentat corelație cu decesul. Dintre antecedentele cardiovasculare, impactul altor manifestări aterosclerotice asupra supraviețuirii a fost înalt semnificativ statistic, $p = 0,009$. Tratamentul cronic cu statină nu a influențat supraviețuirea ($p = 0,803$) și nici constantele vitale sau tabloul clinic la momentul prezentării la spital.

DISCUȚII

Prevalența și implicațiile prognostice ale semnelor Wellens într-o cohortă contemporană de pacienți cu SCA fără SST nu au fost clarificate. Cercetarea sistematică a literaturii de specialitate a evidențiat faptul că aceasta abundă de prezentări de cazuri de sindrom Wellens determinat de o varietate de cauze aterosclerotice sau nonaterosclerotice, dar este foarte săracă în studii. Principalele critici și limitări ale studiilor publicate până în prezent sunt:

- dimensiunea mică a eșantionului: maxim 180 de pacienți recrutați în decurs de 5,5 ani [15];
- criteriile de includere neomogene: semnul Wellens/sindrom Wellens/doar tipul A [16]/doar tipul B [17];

- tipul studiului: în mare parte studii retrospective;
- obiectivele studiului: majoritatea studiilor au avut ca obiectiv principal acuratețea diagnostică a semnelor Wellens pt a prezice stenozele semnificative ale ADA și prea puține au vizat implicațiile prognostice ale semnelor Wellens prin urmărirea pacienților după externare;
- perioada de urmărire: cele mai lungi perioade de urmărire aparțin studiilor pionier publicate în urmă cu cca 40 de ani [15, 17]. Studiile publicate în ultimii 10 ani, în era contemporană de diagnostic și tratament al SCA fără SST, au avut o perioadă de urmărire de max 90 de zile [18, 19].

Prevalența semnelor Wellens la pacienții cu API în primul studiu al cercetătorilor de Zwaan și Wellens a fost de 18% (26 din 145 de pacienți) [4]. În studiul lor subsecvent, prevalența a fost de 14% (180 din 1260 de pacienți) [15]. Un alt studiu efectuat în perioada respectivă a identificat o prevalență de 40% a undelor T negative nou apărute la pacienții cu API, fără a menționa clar dacă au fost incluși și pacienții cu unde T bifazice [17]. Trebuie menționat că aceste studii s-au desfășurat înainte de utilizarea pe scară largă a biomarkerilor cardiaci de tipul troponinelor. Astfel, putem specula că unii dintre pacienții din aceste studii pionier ar fi fost diagnosticați cu IMA fără SST dacă dozarea troponinelor ar fi fost disponibilă. Primul studiu efectuat în era determinării troponinelor (2007) a fost al unui colectiv de cercetători norvegieni, care au stabilit o prevalență a semnelor Wellens de 22% dintr-un lot de pacienți cu SCA fără SST [20]. Studiile efectuate după anul 2015 au raportat prevalențe diferite, funcție de populația de studiu (semnul sau sindromul Wellens) și populația de referință (API/IM fără SST/SCA fără SST), cu valori între 4,2% [18] și 12,73% [21]. Ca observație, toate aceste studii au inclus o populație *neselectată* de pacienți cu API/IM fără SST/SCA fără SST. În schimb, design-ul studiului de față presupune comparația pacienților cu sindrom Wellens cu un lot control selectat, echivalent ca vârstă și sex cu lotul Wellens, motiv pentru care studiul nu este împlutnicit spre a determina prevalența sindromului Wellens.

Conform descripției inițiale, cel mai frecvent *tip ECG* este tipul B, identificat în cca 75% din cazuri [4]. Această predominanță este raportată și de studiile ulterioare, dar cu o pondere mai mare a tipului A, ce atinge cca o treime. În studiul lui Liu et al, 34,3% dintre pacienți au prezentat tipul A și 65,7% tipul B [21]. În lucrarea de față, distribuția tipului ECG al semnelor Wellens a fost aproape echivalentă: 43,9% tipul A și 56,1% tipul B.

În ceea ce privește *artera responsabilă*, studiul nostru a arătat că în grupul Wellens aceasta a fost în principal ADA (66,1% vs 44,3%), urmată de TC (15,3% vs 9,8%), distribuția

leziunilor coronariene fiind semnificativ diferită în cele 2 loturi de studiu (p global = 0,002). Într-un alt studiu, global, 61% dintre pacienții cu semnul Wellens (unde T negative/bifazice în V2-V3) au avut drept leziune incriminată o stenoză $\geq 50\%$ la nivelul ADA proximal (85% dintre pacienții cu sindrom Wellens tip A și 44% dintre pacienții cu sindrom Wellens tip B), rezultând o Sb de 76%, Sp de 89%, VPP de 61% și VPN de 94% a semnelui Wellens pentru detecția stenozei proximale a ADA la pacienții cu SCA fără SST [20]. În studiul subsecvent al lui Kobayashi, 66,7% dintre pacienții cu semnul Wellens au avut ADA ca arteră responsabilă, rezultat similar cu al studiului nostru, iar Sb și Sp semnelui Wellens pentru a prezice localizarea leziunii incriminate la nivelul ADA au fost de 24,6%, respectiv 96,2% [22]. În studiul nostru am găsit o Sb de 94,12% și o Sp de 38,46% ale SW în derivațiile anterioare pentru predicția unei leziuni semnificative de ADA/TC. Deși sindromul Wellens a fost descris clasic în teritoriul anterior, am observat o proporție mai mare a ACD ca vas responsabil în grupul Wellens (13,6% vs 6,5%, $p = 0,002$). Valoarea predictivă a SW în derivațiile inferioare pentru o leziune semnificativă a ACD s-a caracterizat prin: Sb 25%, Sp 100%, VPP 100%, VPN 90,62%. Liu și colaboratorii au studiat corelația sindromului Wellens în derivațiile DII, DIII, aVF cu stenoza semnificativă a arterei dominante care irigă peretele inferior și au găsit că 7,3% dintre pacienții cu semnul Wellens în DII, DIII, aVF au avut o stenoză $\geq 50\%$ a arterei dominante care irigă peretele inferior (Sb 9,5%, Sp 96,3%) [21].

Referitor la *bilanțul lezional*, în studiul de față pacienții din lotul Wellens au avut o probabilitate mai mare de a avea leziuni unicoronariene (46,9% în grupul Wellens vs 20,6% în grupul control, $p=0,02$), în timp ce pacienții din lotul control au avut o probabilitate mai mare de a avea leziuni tricoronariene (34,9% în lotul control vs 10,9% în lotul Wellens). În contrast, în studiul recent al lui Kobayashi, pacienții cu semnul Wellens au avut o probabilitate mai mare de a avea leziuni tricoronariene sau de TC (4,2% vs. 20,4%, $p=0,057$) [22].

În cercetarea de față *indicația de tratament* nu a variat între cele 2 loturi (p global = 0,09). Rata revascularizării intervenționale a fost similară între cele 2 grupuri (65,62% dintre pacienții din grupul Wellens și 53,96% dintre pacienții din grupul control), la fel ca și rata revascularizării intervenționale complete (88,1% în lotul Wellens vs 81,1% în lotul control, $p = 0,53$). Compararea strategiei de tratament abordate în studiul nostru cu tratamentul aplicat în studii mai vechi este inadecvată din cauza evoluției tehnicilor de cardiologie intervențională. În studiile pionier ale lui de Zwaan și Wellens [4, 15], precum și în studiul lui Heines desfășurat în aceeași perioadă [17], coronarografia avea strict rol diagnostic, pacienții fiind revascularizați ulterior chirurgical. Elanul progreselor tehnice și experiența acumulată de

către operatorii din domeniul cardiologiei invazive în decursul anilor fac ca în prezent până și cele mai dificile leziuni coronariene să poată fi abordate intervențional. Într-un studiu similar publicat recent, rata procedurilor de revascularizare intervențională sau chirurgicală a fost similară în cele 2 grupuri, iar rata angioplastiei coronariene a fost comparabilă cu observațiile noastre (66,7% vs 63,6%, $p = 0,77$) [22].

Rata mortalității intraspitalicești în studiu nostru a fost 0, atât în grupul Wellens, cât și în grupul control. În studiul recent al lui Kobayashi, efectuat în epoca actuală a tratamentului modern al leziunilor coronariene, niciunul dintre pacienții din lotul Wellens nu a decedat și nu a avut infarct miocardic recurent în cursul spitalizării inițiale [22].

După știința noastră, acesta este *primul studiu prospectiv cu urmărire pe termen mediu* (6 luni) care a comparat o cohortă de pacienți consecutivi cu SW care au efectuat coronarografie cu o cohortă de pacienți echivalenți ca vârstă și sex cu SCA fără SST. În primul său studiu, Kobayashi a găsit că la finalul perioadei de urmărire de 30 de zile nu au fost diferențe semnificative statistic în ceea ce privește rata evenimentelor cardiovasculare majore (index compozit ce cuprinde decesul, IM recurent și repetarea revascularizării vasului țintă) între cele 2 grupuri (0% în grupul cu semnul Wellens vs 4,2% în grupul control, $p = 0,38$), iar semnul Wellens nu a avut valoare prognostică pe termen scurt la pacienții cu IM fără SST [18]. În studiul său, Bandara a arătat că la 30 de zile și la 90 de zile de urmărire, niciunul dintre pacienți nu a avut AP reziduală sau reinfarctizare și niciunul nu a decedat [19]. În studiul nostru, în decurs de 6 luni pacienții din lotul control au avut o rată semnificativ mai mare de respitalizări de cauză cardiovasculară (41,9% vs. 21,9%, $p=0,016$), rata recurențelor ischemice a fost similară în cele 2 grupuri, alte obiective intervenționale (revascularizarea intervențională ulterioară, revascularizarea intervențională recurentă și repetarea revascularizării vasului țintă) au fost comparabile între cele 2 loturi și nu au fost diferențe semnificative în ceea ce privește mortalitatea globală (6,3% în grupul Wellens și 7,9% în grupul control).

CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

Obiectivul principal al cercetării de față este poziționarea SW în cadrul spectrului larg de SCA. Sindromul Wellens reprezintă o *formă abortivă de IM cu SST*, care din punct de vedere fiziopatologic evoluează ca un IM cu SST, din punct de vedere ECG evoluează ca un SCA fără SST, iar din punct de vedere prognostic evoluează ca un SCA fără SST, așa cum am demonstrat în cadrul lucrării de față.

SW poate fi *determinat de o varietate de cauze*. Am contribuit la sistematizarea în cauze aterosclerotice și cauze nonaterosclerotice ("fenocopii" Wellens) și la descrierea unor forme etiopatogenice noi: SW determinat de puntea miocardică, SW determinat de vasculopatia de grefă de by-pass aorto-coronarian, SW postconversia unei tulburări paroxistice de ritm SV.

Prevalența tipului A ECG al semnelor Wellens a fost subestimată în studiile efectuate până în prezent. Conform descripției inițiale, tipul A reprezenta 25% din cazuri. Studiile ulterioare au raportat o prevalență de cca o treime a tipului A. În studiul nostru distribuția tipului ECG al semnelor Wellens a fost aproape echivalentă, 43,9% dintre pacienți având tipul A și 56,1% având tipul B.

Deși SW a fost descris clasic în teritoriul anterior, *tiparul Wellens în derivațiile inferioare* are aceeași semnificație clinică și prognostică, reprezentând un status preinfarct miocardic, similar cu cel descris în derivațiile anterioare.

SW trebuie considerat o condiție *la risc înalt*, care face necesară, inutilă și potențial dăunătoare aplicarea metodelor convenționale de stratificare a riscului pe baza scorurilor de risc. În acut, evaluarea riscului folosind scorurile de risc validate pe cohorte mari de pacienți cu SCA fără SST a sugerat un profil de risc scăzut: 73,4% dintre pacienții din grupul Wellens s-au încadrat în terțila de risc scăzut. Pe termen mediu, mortalitatea *estimată* la 6 luni prin intermediul scorului GRACE 2.0 în lotul Wellens a fost mai mică decât în lotul control, dar mortalitatea *observată* a fost similară în cele 2 loturi. În concluzie, am demonstrat că scorurile de risc sunt instrumente imperfecte care subestimează riscul de mortalitate în subgrupe specifice de pacienți, precum SW.

Studiul de față este *primul studiu prospectiv cu urmărire pe termen mediu* (6 luni) care a comparat o cohortă de pacienți consecutivi cu SW care au efectuat coronarografie cu o cohortă de pacienți echivalenți ca vârstă și sex cu SCA fără SST. La finalul perioadei de urmărire pacienții din lotul Wellens au avut o rată semnificativ mai mică de *respitalizări de cauză cardiovasculară* (21,9% vs, 41,9%, $p = 0,016$), dar rata *recurențelor ischemice, alte obiective intervenționale* (revascularizarea intervențională ulterioară, revascularizarea intervențională recurentă și repetarea revascularizării vasului țintă) și *mortalitatea globală* au fost comparabile între cele 2 loturi.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Braunwald E. Featuring: Eugene Braunwald. *Eur Cardiol*. 2019 Jul 11;14(2):130-133. doi: 10.15420/ecr.2019.14.2.CM1. PMID: 31360236; PMCID: PMC6659041.
2. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018 Jan 7;39(2):119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393. PMID: 28886621.
3. Gerson MC, Phillips JF, Morris SN, McHenry PL. Exercise-induced U-wave inversion as a marker of stenosis of the left anterior descending coronary artery. *Circulation*. 1979 Nov;60(5):1014-20. doi: 10.1161/01.cir.60.5.1014. PMID: 487534.
4. de Zwaan C, Bär FW, Wellens HJ. Characteristic electrocardiographic pattern indicating a critical stenosis high in left anterior descending coronary artery in patients admitted because of impending myocardial infarction. *Am Heart J*. 1982 Apr;103(4 Pt 2):730-6. doi: 10.1016/0002-8703(82)90480-x. PMID: 6121481.
5. Nisbet BC, Zlupko G. Repeat Wellens' syndrome: case report of critical proximal left anterior descending artery restenosis. *J Emerg Med*. 2010 Sep;39(3):305-8. doi: 10.1016/j.jemermed.2007.10.043. Epub 2008 Apr 18. PMID: 18394847.
6. Kukla P, Korpak-Wysocka R, Dragan J, Giszterowicz D, Dobrowolski W, Czamara M, Dudek D, Bryniarski L. Rzekomy zespół Wellensa u pacjenta z dławicą naczyniowo-skurczową [Pseudo-Wellens syndrome in a patient with vasospastic angina]. *Kardiol Pol*. 2011;69(1):79-81; discussion 82. Polish. PMID: 21267975.
7. Abulaiti A, Aini R, Xu H, Song Z. A special case of Wellens' syndrome. *J Cardiovasc Dis Res*. 2013 Mar;4(1):51-4. doi: 10.1016/j.jcdr.2013.02.016. Epub 2013 Feb 27. PMID: 24023474; PMCID: PMC3758090.
8. Co MLF, Das A, Okwuosa T. Pseudo-Wellens syndrome after heavy marijuana use. *Cleve Clin J Med*. 2017 Aug;84(8):590-591. doi: 10.3949/ccjm.84a.16133. PMID: 28806166.
9. Migliore F, Zorzi A, Marra MP, Basso C, Corbetti F, De Lazzari M, Tarantini G, Buja P, Lacognata C, Thiene G, Corrado D, Iliceto S. Myocardial edema underlies dynamic T-wave inversion (Wellens' ECG pattern) in patients with reversible left ventricular dysfunction.

Heart Rhythm. 2011 Oct;8(10):1629-34. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.04.035. Epub 2011 May 10. PMID: 21699846.

10. Ibarrola M. Wellens' syndrome and finding of multiple coronary cameral fistulae: Is it time to discard this term? *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2020 Mar;25(2):e12693. doi: 10.1111/anec.12693. Epub 2019 Sep 9. PMID: 31498501; PMCID: PMC7358787.

11. Avram A, Chioncel V, Guberna S, Cuciureanu I, Brezeanu RC, Andrei CL, Sinescu C. Myocardial bridging-an unusual cause of Wellens syndrome: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2020 Oct 9;99(41):e22491. doi: 10.1097/MD.00000000000022491. PMID: 33031283; PMCID: PMC7544376.

12. Singh M, Harlapur M, Acharya T, Wessel R, Bhullar A, Ambrose J. T wave and QT changes in Takotsubo cardiomyopathy versus Wellens T waves. *J Am Coll Cardiol.* 2016 apr;67(13_S):524.

13. Marzlin KM. Wellens Syndrome. *AACN Adv Crit Care.* 2018 Fall;29(3):360-364. doi: 10.4037/aacnacc2018289. PMID: 30185504.

14. Rhinehardt J, Brady WJ, Perron AD, Mattu A. Electrocardiographic manifestations of Wellens' syndrome. *Am J Emerg Med.* 2002 Nov;20(7):638-43. doi: 10.1053/ajem.2002.34800. PMID: 12442245.

15. de Zwaan C, Bär FW, Janssen JH, Cheriex EC, Dassen WR, Brugada P, Penn OC, Wellens HJ. Angiographic and clinical characteristics of patients with unstable angina showing an ECG pattern indicating critical narrowing of the proximal LAD coronary artery. *Am Heart J.* 1989 Mar;117(3):657-65. doi: 10.1016/0002-8703(89)90742-4. PMID: 2784024.

16. Akhtar P, Rizvi SN, Tahir F, Saleem D, Mulla J, Saghir T. Angiocardiographic findings in patients with biphasic T-wave inversion in precordial leads. *J Pak Med Assoc.* 2012 Jun;62(6):548-51. PMID: 22755337.

17. Haines DE, Raabe DS, Gundel WD, Wackers FJ. Anatomic and prognostic significance of new T-wave inversion in unstable angina. *Am J Cardiol.* 1983 Jul;52(1):14-8. doi: 10.1016/0002-9149(83)90061-9. PMID: 6602539.

18. Kobayashi A, Misumida N, Kanei Y, Fox J. CRT-111 Prevalence and Prognostic Value of Wellens' Sign in Patients with Non-ST Elevation Myocardial Infarction. *JACC: Cardiovascular Interventions* Volume 8, Issue 2 Supplement, February 2015.

19. Bandara H.G.W.A.P.L et al.2018, Echocardiographic and Angiographic Characteristics of Patients With Wellens' Syndrome Who Underwent Percutaneous Coronary Interventions. *Int J Recent Sci Res.* 9(6), pp. 27655-27659. DOI: <http://dx.doi.org/10.24327/ijrsr.2018.0906.2305>

20. Forselv GC, Vik-Mo H. EKG-forandringer ved akutt koronarsyndrom uten ST-elevasjon [Acute coronary syndrome--ECG-changes without ST-elevation]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2007 Sep 6;127(17):2230-2. Norwegian. PMID: 17828316.
21. Liu M, Han C, Ke J, Tang W, Tan G, Chen Z, Ye L, Chen J. Wellenoid T-wave is an important indicator for severe coronary artery stenosis. *Int J Cardiol*. 2016 Apr 15;209:22-3. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.02.036. Epub 2016 Feb 3. PMID: 26878468.
22. Kobayashi A, Misumida N, Aoi S, Kanei Y. Prevalence and Clinical Implication of Wellens' Sign in Patients With Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Cardiol Res*. 2019 Jun;10(3):135-141. doi: 10.14740/cr856. Epub 2019 Jun 7. PMID: 31236175; PMCID: PMC6575113.

LISTA CU LUCRĂRILE ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

Articole publicate în reviste de specialitate:

1. Valentin Chioncel, **Anamaria Avram**, Alexandru Cristian Ion, Crina Sinescu. The de Winter T waves. Romanian Journal of Cardiology 2016;26(3):330-333.

Revistă indexată în bazele de date internaționale: EBSCO, ESC search engine, DOAJ, CNCSIS B+.

http://www.romanianjournalcardiology.ro/wp-content/uploads/2016/09/RRC_art-13.pdf

2. **Anamaria Avram**, Radu Brezeanu, Alexandru Iancu, Valentin Chioncel, Cătălina Andrei, Crina Sinescu. Particular electrocardiographic phenotypes in acute coronary syndromes. Romanian Medical Journal 2020;67(1):14-22.

Revistă indexată în bazele de date internaționale: BDI, DOI, Crossref, iThenticate, DOAJ, EBSCOhost, Google Scholar, Semantic Scholar.

https://rmj.com.ro/articles/2020.1/RMJ_2020_1_Art-03.pdf

3. **Anamaria Avram**, Valentin Chioncel, Suzana Guberna, Irina Cuciureanu, Radu Constantin Brezeanu, Cătălina Liliana Andrei, Crina Sinescu. Myocardial bridging – an unusual cause of Wellens syndrome. Medicine 2020 Oct 9;99(41): e22491.

Revistă indexată în bazele de date internaționale: MEDLINE, PubMed, PubMed Central, Europe PMC, DOAJ, Web of Science, ISI Journal Citation Report, Ovid, Scopus.

Factor de impact: 1,552.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7544376/>

4. Chioncel V, **Avram A**, Sinescu C. A particular case of Wellens' Syndrome. Medical Hypotheses 2020 Nov;144:110013.

Revistă indexată în bazele de date internaționale: ADONIS, BIOSIS, Chemical Abstracts, Elsevier BIOBASE/Current Contents/Life Sciences, EMBASE Excerpta Medica, Index Medicus, Medical Documentation Service, Reference Update, Research Alert, Science Citation Index, SciSearch UMI (Microfilm), Russian Academy of Science.

Factor de Impact: 1,375

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306987720305235?via%3Dihub>

5. **Anamaria Avram**, Valentin Chioncel, Cătălina Liliana Andrei, Crina Sinescu. Mid term outcomes in Wellens syndrome. Romanian Medical Journal 2021;68(2):221-227.

Revistă indexată în bazele de date internaționale: BDI, DOI, Crossref, iThenticate, DOAJ, EBSCOhost, Google Scholar, Semantic Scholar.

https://rmj.com.ro/articles/2021.2/RMJ_2021_2_Art-15.pdf

6. **Anamaria Avram**, Valentin Chioncel, Alexandru Iancu, Suzana Guberna, Irina Cuciureanu, Catalina Andrei, Crina Sinescu. Wellens Sign: Monography and Single Center Experience. Maedica – a Journal of Clinical Medicine 2021;16(2):216-222. <https://doi.org/10.26574/maedica.2021.16.2.216>.

Revistă indexată în bazele de date internaționale: PubMed, EBSCO.

[https://www.maedica.ro/articles/2021/2/2021_16\(19\)_No2_pg216-222.pdf](https://www.maedica.ro/articles/2021/2/2021_16(19)_No2_pg216-222.pdf)