

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



*Parametri prognostici în insuficiența cardiacă cu fracție  
de ejeție redusă și moderat-redușă – un studiu în  
ecocardiografie 3D*

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:  
PROF. UNIV. DR. VINERIANU DRAGOȘ**

**Student-doctorand:  
VELCEA ANDREEA-ELENA**

**2022**

## Cuprins

Introducere.....	2
I. Partea generală.....	3
1. Noțiuni generale despre insuficiența cardiacă.....	3
1.1 Definiția insuficienței cardiace.....	3
1.2 Clasificarea insuficienței cardiace.....	3
1.3 Etiologia insuficienței cardiace.....	4
2. Diagnosticul insuficienței cardiace.....	5
2.1. Evaluarea prin ecocardiografie bidimensională.....	5
2.2 Evaluarea prin ecocardiografie tridimensională.....	8
3. Elemente de prognostic în insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție redusă.....	9
4. Elemente de prognostic în insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție moderat-redușă.....	10
II. Partea specială.....	11
5. Ipoteza de lucru și obiective generale.....	11
6. Metodologia generală a cercetării.....	12
7. Reproductibilitatea volumelor și fracției de ejeție a ventriculului stâng măsurate prin ecocardiografie 2D versus 3D la pacienții cu fracție de ejeție redusă și moderat-redușă, în funcție de nivelul de expertiză.....	13
8. Reproductibilitatea ecocardiografiei 2D versus 3D pentru măsurarea volumelor atriului stâng, când aceasta este utilizată de ecocardiografiști cu nivel diferit de expertiză.....	18
9. Valoarea prognostică a parametrilor ecocardiografici de cord stâng, măsurați prin ecocardiografie 2D versus 3D la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă și moderat redusă.....	22
10. Valoarea prognostică a parametrilor ecocardiografici de cord drept, măsurați prin ecocardiografie 2D versus 3D la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă și moderat-redușă.....	29
11. Concluzii și contribuții personale.....	34
Bibliografie selecționată.....	36
Anexe.....	42

## Introducere

Insuficiența cardiacă (IC) este o problemă cu impact socio-economic mare la nivel global, cu mortalitate și morbiditate care suprasolicită sistemele medicale din întreaga lume. Numeroase metode diagnostice și terapeutice au fost dezvoltate în ultimele decenii, cu o îmbunătățire semnificativă a supraviețuirii și calității vieții pacienților cu IC. Parte importantă a procesului diagnostic este ecografia cardiacă. Prin intermediul acesteia se clasifică pacienții în trei mari categorii, anume IC cu fracție de ejeție (FEVS) prezervată (ICFEp), IC cu FEVS moderat redusă (ICFEmr) și IC cu FEVS redusă (ICFEr). ICFEmr este relativ recent inclusă în ghidurile europene, reprezentând o categorie de pacienți mai puțin evaluați în marile studii terapeutice de IC, despre care se presupune că ar avea o fiziopatologie diferită de a celorlalte două clase. Până în anul 2016, ICFEmr era inclusă în categoria ICFEr. IC cu FEVS redusă este una dintre cele mai studiate clase de IC, având în prezent un arsenal terapeutic vast, de la cel farmacologic, la cel intervențional. În mod interesant, cele mai multe dintre deciziile terapeutice importante în IC se bazează pe FEVS, inclusiv implantarea unor dispozitive de tipul defibrilatoarelor automate implantabile (DAI) și a dispozitivelor de resincronizare (CRT). Metoda principală de calculare a FEVS în practica clinică este ecografia cardiacă bidimensională (E2D). Ghidurile în vigoare recomandă această metodă pentru calcularea FEVS, utilizând o metodă de calcul (Simpson biplan) care presupune aprecierea volumelor cardiace utilizând asumții geometrice. Utilizarea unor formule pentru a aprecia volumul VS aduce cu sine erori de măsurare atunci când acesta este intens remodelat, așa cum se întâmplă frecvent în cazul pacienților cu substrat ischemic.

Metoda considerată standardul de aur pentru măsurarea FEVS și a volumelor VS este imagistica prin rezonanță magnetică (IRM). Această metodă nu este însă disponibilă la scară largă, implică costuri mari și are multiple contraindicații.

Prezenta lucrare își propune să determine dacă ecocardiografia tridimensională (E3D), o metodă recent intrată în arsenalul imagistic al cardiologiei, are fezabilitate superioară E2D pentru măsurarea volumelor cardiace și dacă, prin intermediul acesteia, se pot construi modele superioare de predicție a riscului de mortalitate de cauză cardiovasculară și evenimente cardiovasculare într-o populație de pacienți cu ICFEr și ICFEmr.

# I. PARTEA GENERALĂ

## 1. Noțiuni generale despre insuficiența cardiacă

### 1.1 Definiția insuficienței cardiace

Insuficiența cardiacă este un sindrom caracterizat printr-un tablou clinic specific, cauzat de modificări structurale sau funcționale cardiace, care duc la alterarea funcției de pompă sau de umplere a cordului.

Simptomele cardinale în IC sunt fatigabilitatea și dispneea, manifeste predominant la efort și, mai târziu în evoluția bolii, în repaus, fiind asociate cu semne precum turgescența jugulară, ralurile de stază și edemele gambiere.

Definiția IC menționată în ghidurile marilor societăți de cardiologie [1,2] se referă la faza simptomatică a bolii, însă este cunoscut faptul că există un subgroup asimptomatic de pacienți, la care se pot demonstra modificări structurale sau funcționale cardiace, care preced apariția simptomelor.

### 1.2 Clasificarea insuficienței cardiace

Clasificările cele mai cunoscute din literatura internațională utilizează parametri diferiți, însă sunt complementare în caracterizarea pacientului cu IC. Clasificarea “American College of Cardiology Foundation/American Heart Association” (ACCF/AHA) descrie stadiile IC din perspectiva evoluției naturale a bolii – în funcție de modificările structurale, în primul rând, dar și în funcție de simptomatologie. Pe de altă parte, a doua clasificare importantă a IC, “New York Heart Association” (NYHA), stadializează IC în funcție de severitatea simptomelor într-un moment din timp, fără a lua în considerare modificările structurale. Clasificarea ACCF/AHA permite o vedere de ansamblu asupra bolii în evoluția sa, trecerea de la un stadiu la celălalt fiind ireversibilă, în timp ce clasificarea NYHA permite o evaluare a statusului simptomatic al pacientului, care se poate schimba de numeroase ori în cursul bolii.

O altă clasificare esențială pentru IC este cea care utilizează FEVS. Conform celui mai recent ghid european de diagnostic și tratament al IC [1], aceasta poate fi clasificată astfel: ICFEr – FEVS < 40%, ICFEmr – FEVS 40-49% și ICFEp - FEVS ≥ 50%. Incluziunea clasei ICFEmr este recentă, acești pacienți reprezentând anterior o categorie frecvent evitată de marile studii, cel mai adesea înglobați în categoria ICFEr. Clasificarea pacienților în funcție de FEVS permite delimitarea unor categorii cu profil de risc și răspuns diferit la tratament,

așa cum a fost demonstrat în repetate rânduri pentru ICFEr [3], precum și pentru ICFEp [4], ICFEmr rămânând, până la acest moment, o entitate cu studii limitate.

### **1.3 Etiologie**

Insuficiența cardiacă cu FEVS redusă și ICFEp se comportă ca două entități cu epidemiologie și etiologie diferite. Astfel, pacienții cu ICFEp sunt mai frecvent vârstnici, predominant femei, cu istoric de hipertensiune arterială (HTA) și fibrilație atrială (FA), față de pacienții cu ICFEr. În ceea ce privește pacienții cu ICFEr, aceștia au cel mai frecvent cardiopatie ischemică ca substrat.

Pacienții care se încadrează în categoria ICFEmr au caracteristici comune atât pentru ICFEr, cât și ICFEp, fiind o categorie încă insuficient investigată. Ceea ce reiese din cele mai recente studii este faptul ca pacienții cu ICFEmr sunt frecvent vârstnici, predominant femei, cu HTA, diabet zaharat (DZ), caracteristici comune cu cele ale pacienților cu ICFEp [5]. Însă, în plus, au mai frecvent boală cardiacă ischemică (BCI) asociată, ca pacienții cu ICFEr [6]. Având în vedere aceste caracteristici comune ambelor categorii, ICFEp și ICFEr, pacienții cu ICFEmr ar putea reprezenta o etapă în evoluția pacienților cu ICFEp, aflați în faza precoce după un eveniment ischemic, înainte de apariția remodelării, care ulterior ar conduce la ICFEr. Aceasta este o ipoteză, necesitând continuarea studiilor pentru confirmare.

Etiologia IC este variabilă în diferite populații, existând de multe ori o suprapunere între cauzele de IC la un anumit individ. Așa cum am menționat anterior, cea mai frecvent întâlnită cauză de ICFEr este BCI, însă frecvent întâlnite sunt și cardiomiopatiile dilatative, în unele populații. Alte cauze de IC prin afectare miocardică pot fi cele toxice (cardiopia etanolică, cardiopia din cardiotoxicitate), infiltrative și cardiopatii genetice diverse (cardiomiopia hipertrofică, cardiomiopia aritmogenă, laminopatiile). Afecțiuni care modifică umplerea cardiacă pot fi, la rândul lor, cauze de IC, cel mai adesea fiind vorba despre valvulopatii și boli ale pericardului.

## 2. Diagnosticul insuficienței cardiace

Diagnosticul de IC se bazează pe semne și simptome relativ nespecifice, completat fiind de o anamneză detaliată a istoricului medical, markeri biologici și imagistică, prin intermediul cărora se reușește o caracterizare a severității bolii, etiologiei și a prognosticului.

### 2.1 Evaluarea prin ecografie bidimensională – date generale, avantaje și dezavantaje comparativ cu imagistica prin rezonanță nucleară

Ecografia cardiaca transtoracică (ETT) este o metodă imagistică esențială în evaluarea pacientului cu IC, utilizarea sa fiind larg răspândită datorită disponibilității și cost-eficienței.

Evaluarea funcției sistolice a VS este esențială pacientului cu IC și se poate realiza utilizând E2D, conform celor mai actuale ghiduri [7]. În prezent, se recomandă calcularea FEVS prin metoda Simpson biplan. Ca o alternativă la metoda bidimensională, laboratoarele cu experiență au la dispoziție E3D, care oferă măsuratori cu o acuratețe înaltă, comparabile cu cele obținute prin IRM, care este considerată “standardul de aur” [7].

Parte integrată din evaluarea funcției sistolice a VS este măsurarea VVS, precum și evaluarea cineticii segmentare, ambele contribuind la bilanțul etiologic al bolii.

Evaluarea funcției diastolice a VS se efectuează de rutină la pacienții cu IC din toate categoriile, fiind în mod deosebit utilă în diagnosticul ICFEp. Evaluarea funcției diastolice a VS cuprinde mai mulți parametri, clasificați în parametri funcționali și structurali. Din punct de vedere funcțional, central în evaluarea funcției diastolice este profilul diastolic, care rezultă din măsurarea E și A, respectiv a raportului E/A, la care se adaugă măsurarea undei E' prin Doppler tisular, împreună cu raportul E/E'. Evaluarea funcțională este completată de cea structurală, care include măsurarea volumul atriului stâng (AS) și valoarea sa indexată, precum și masa VS, respectiv varianta sa indexată, indicele de masă al VS.

Integrarea parametrilor de mai sus permite, în final, clarificarea diagnosticului de ICFEp și poate completa evaluarea pacienților cu ICFEmr și ICFEr.

Evaluarea funcției ventriculului drept (VD) este obligatorie la pacienții cu IC, indiferent de clasă. Evaluarea se face la nivel structural- diametru, aria VD, precum și funcțional, utilizând cel mai frecvent TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) pentru aprecierea funcției longitudinale a VD. Se mai poate utiliza și FAC (fractional area change), iar în centrele cu experiență, E3D pentru aprecierea funcției sistolice a VD. Datele legate de funcția VD pot fi completate de dimensiunile atriului drept (AD), precum și de o

estimare a presiunii în artera pulmonară, hipertensiunea pulmonară (HTP) secundară fiind frecvent parte atât din tabloul ICFEr, cât și ICFEp, având și importante implicații prognostice.

Evaluarea ecocardiografică este utilă și pentru identificarea și mai ales cuantificarea valvulopatiilor, care pot fi o cauză de IC.

Ecocardiografia bidimensională este utilă clinicianului prin complexitatea evaluării pe care o poate oferi, așa cum este demonstrat mai sus, precum și prin disponibilitatea largă, cost redus, rapiditatea evaluării și facilitatea acesteia, spre deosebire de IRM, care presupune disponibilitate redusă, costuri mari, o evaluare cu o durată prelungită și care poate presupune discomfort semnificativ pentru pacient, fiind chiar contraindicată în caz de claustrofobie. Ambele metode imagistice au avantajul de a nu expune pacientul la radiații ionizate, motiv pentru care sunt prima alegere a pacientului, față de alternativele iradiante.

Există limitări în achiziția imaginilor atât pentru E2D, cât și pentru IRM. Ecocardiografia bidimensională este limitată în achiziționarea imaginilor la pacienții cu obezitate și emfizem pulmonar. Pe de altă parte, IRM cardiac nu poate fi efectuat la purtătorii de dispozitive cardiace implantabile (DCI) de generație mai veche, la cei cu sonde abandonate, deci niciuna dintre metode nu poate efectua o evaluare a întregii populații de pacienți cu IC.

În ceea ce privește acuratețea informațiilor obținute prin intermediul IRM cardiac, este cunoscut faptul că acestea sunt superioare celor oferite de E2D pentru anumite măsurători, fiind considerat “standardul de aur” pentru măsurarea FEVS, volumelor cavitare, precum și masei VS [8]. Imagistica prin rezonanță magnetică este superioară E2D pentru măsurarea volumelor cavitare pentru că este o metodă imagistică tridimensională, cu rezoluție spațială și de contrast superioare [9]. Ecocardiografia bidimensională subestimează volumele cavitare, întrucât măsurătorile sunt bazate pe formule matematice prin intermediul cărora se fac prezumpții geometrice. Mai mult decât atât, erori pot surveni și ca urmare a unei delimitări inadecvate a endocardului, cât și ca urmare a unei achiziții inadecvate a imaginii (fenomenul de foreshortening). În ciuda diferențelor față de IRM, E2D este metoda pe baza căreia sunt standardizate VVS, VAS și VAD în prezent [7]. În ceea ce privește volumele VD, acestea nu pot fi estimate prin E2D din cauza structurii spațiale complexe, pentru măsurarea acestora fiind în prezent utilizată E3D [7], iar “standardul de aur” este IRM.

Fracția de ejeție a VS obținută prin E2D este în general supraestimată față de “standardul de aur”, IRM cardiac, așa cum a fost demonstrat în multiple studii care au

comparat cele două tehnici în diverse populații [10,11]. Se poate obține o ameliorare a corelației dintre FEVS prin E2D și IRM dacă se utilizează substanța de contrast, care are rolul de a îmbunătăți capacitatea de a delimita endocardul [11].

Superioritatea netă a E2D derivă din evaluarea funcției diastolice, care nu poate fi realizată exclusiv prin IRM, însă poate fi completată prin acesta pentru parametrii structurali. De asemenea, E2D este superioară în cuantificarea valvulopatiilor, putând fi completată de o examinare de tip IRM.

În ceea ce privește reproductibilitatea măsurătorilor obținute prin E2D, aceasta a fost evaluată în mod special pentru VVS și FEVS, unul dintre studiile fundamentale conduse de Otterstad et al. [12] demonstrând o reproductibilitate intra și interobservator satisfăcătoare pentru metoda Simpson biplan, pe aceleași achiziții ecocardiografice. Nu același lucru se poate spune despre reproductibilitatea obținută în urma analizei mai multor achiziții ecografice la același individ, aceasta fiind mai puțin favorabilă, întrucât intervin mai mulți factori care contribuie la variabilitate, precum experiența ecografistului care realizează achiziția, factori fiziologici, minime modificări ale angulației sondei la achiziția imaginii. Spre deosebire de E2D, IRM cardiac are o reproductibilitate superioară pentru măsurătorile VVS și FEVS, atât intra și inter-observator. Același lucru s-a constatat despre reproductibilitatea obținută în urma analizei unor achiziții diferite, inclusiv între mai multe studii, pe populații diferite [9].

Atât pentru E2D, cât și pentru IRM cardiac, există un grad de variabilitate al rezultatelor care depinde de experiența evaluatorului, însă, ca și în cazul reproductibilității obținute pentru evaluatori cu același nivel de experiență, variabilitatea este mai mică pentru IRM [13]. O explicație a acestui fapt sunt multiplele surse de variabilitate întâlnite în cazul E2D pentru un evaluator mai puțin experimentat, pentru care erori pot surveni atât la achiziția imaginilor, cât și la analiza acestora.

În concluzie, atât E2D, cât și IRM cardiac sunt metode cu fezabilitate, acuratețe și reproductibilitate bune, fiind ideale pentru urmărirea pacienților cu IC, însă niciuna dintre ele nu poate oferi o evaluare completă, combinarea datelor obținute prin ambele metode fiind preferabilă.

## **2.2 Evaluarea prin ecocardiografie tridimensională – date generale, avantaje și dezavantaje comparativ cu imagistica prin rezonanță nucleară**

Ecocardiografia tridimensională este o metodă imagistică în continuă evoluție de la momentul apariției sale în sfera cardiologiei, în urmă cu aproximativ 20 ani. Principalul avantaj al E3D față de E2D este faptul că nu se bazează pe asumții geometrice, putând evalua cordul în toate dimensiunile sale.

Ecocardiografia tridimensională este studiată în evaluarea pacienților cu IC, având o importanță semnificativă în cuantificarea volumelor cardiace, cu precădere VVS și VD, dar și volumele AS și AD. Mai mult decât atât, E3D este utilizată în mod curent în evaluarea morfologică, dar și funcțională a valvulopatiilor, fiind parte integrată a ecocardiografiei transesofagiene la pacienții cu valvulopatii.

Acuratețea VVS obținute prin E3D este superioară E2D, fapt care a fost demonstrat de multiple studii. Același lucru poate fi susținut și despre reproductibilitatea informației obținute prin E3D, care s-a dovedit net superioară E2D [14]. Având în vedere reproductibilitatea superioară E3D pentru măsurarea VVS și FEVS, cel mai recent ghid în vigoare pentru evaluarea cavitațiilor cardiace [7] recomandă utilizarea E3D în centrele cu experiență. Dezavantajul acestei indicații este însă faptul că nu există până în prezent stabilite valori normale pentru acești parametri.

În ciuda superiorității E3D dovedite anterior, atât ca acuratețe, cât și ca reproductibilitate pentru VVS, față de E2D, cele mai recente studii arată că VVS sunt subestimate față de IRM cardiac [15]. Principala cauză a acestei diferențe între cele două tehnici, în ciuda unei abordări în esență similare, anume una tridimensională, este rezoluția spațială mai scăzută a E3D. O consecință a acestei rezoluții spațiale scăzute este imposibilitatea diferențierii între endocard și trabeculi. O altă potențială explicație pentru subestimarea volumelor E3D se crede a fi și reproductibilitatea mai redusă între diferite grade de experiență cu tehnica. Adăugarea substanței de contrast pentru a ameliora delimitarea endocardului a fost utilizată în unele studii, fără a aduce o ameliorare semnificativă a acurateții sau reproductibilității [11].

În ceea ce privește volumele atriale, studiile sunt concentrate asupra volumelor AS, în principal. Ca și în cazul VVS, volumele AS măsurate prin E3D sunt mai apropiate de cele oferite de IRM și au o reproductibilitate bună [16]. Având în vedere cele anterior menționate, este necesară o reevaluare a intervalelor de normalitate pentru volumele AS, în continuare apreciate utilizând E2D, ceea ce ar avea o consecință importantă - reclasificarea disfuncției diastolice.

### **3. Elemente de prognostic în insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție redusă**

Insuficiența cardiacă este o patologie cu incidență și prevalență crescute în populația generală, cu un impact socio-economic major. În ciuda faptului că în prezent se cunosc multe detalii despre mecanismele subiacente IC și au fost introduse noi opțiuni terapeutice, cu impact asupra cursului bolii, mortalitatea pacienților cu IC rămâne înaltă.

Cel mai bine cunoscut factor prognostic imagistic în ICFEr este FEVS. Valoarea sa prognostică a fost evaluată în studii cu mare impact, precum studiul CHARM [17], care avea ca scop central evaluarea eficacității candesartanului de a reduce mortalitatea și morbiditatea cardiovasculară într-un lot de pacienți cu IC, indiferent de FEVS. În urma analizei populației studiate și urmărite pe termen lung s-a concluzionat că FEVS se corelează cu mortalitatea de cauză cardiovasculară și spitalizările pentru IC, creșterea numărului de evenimente fiind semnificativă cu o scădere de 10% a FEVS. În acest studiu nu a existat o corelație între FEVS și mortalitatea de cauză noncardiovasculară sau accidentele vasculare cerebrale. Valoarea prognostică a FEVS la pacienții cu IC și FEVS sever deprimată a fost confirmată și de un alt studiu cu număr mare de participanți, din aceeași perioadă, studiul Val-HeFT [18].

În completarea profilului prognostic al pacienților cu ICFEr, asociat FEVS se poate utiliza profilul diastolic. Este dovedit faptul că un profil diastolic restrictiv comportă un prognostic mai sever decât o formă mai ușoară de disfuncție diastolică [19]. Acest lucru a fost dovedit inclusiv în studii care urmăreau reversibilitatea profilului diastolic, prin administrarea de nitroprusiat, concluzionându-se că cei care aveau un profil restrictiv ireversibil au avut mortalitatea cea mai mare [20].

Un alt parametru imagistic util în evaluarea prognostică a pacienților cu ICFEr este funcția VD. Studiile inițiale care au evaluat valoarea prognostică a funcției VD au utilizat tehnici ionizante precum ventriculografia radioizotopică [21] sau cateterismul cardiac [22], reușind să dovedească faptul că scăderea FEVD este un marker de prognostic prost. În prezent, studiile utilizează metode neiradiante, respectiv parametri derivați din evaluarea E2D pentru a aprecia prognosticul pacienților cu ICFEr. Cel mai frecvent utilizat este TAPSE, care este preferat datorita facilității evaluării, acesta dovedindu-și valoarea prognostică în multiple studii [23, 24]. Valoarea TAPSE ca factor predictor în IC crește în asociere cu evaluarea PAP. Există dovezi și pentru valoarea prognostică a FAC, asocierea fiind una invers proporțională. Mai important, într-un studiu recent s-a arătat o posibilă valoare predictivă superioară a S' de perete liber VD, față de TAPSE și FAC [25].

Un alt cunoscut predictor pentru morbiditate și mortalitate în ICFEr este volumul AS. Studiile initiale au utilizat E2D și au dovedit atât valoarea prognostică independentă a volumului AS în ICFEr, cât și superioritatea sa ca factor prognostic față de profilul diastolic [26]. Volumul AS s-a dovedit un bun predictor pentru mortalitate în diverse alte patologii, precum și în populații de indivizi considerați normali [27], ceea ce sugerează că este importantă continuarea investigațiilor în această direcție.

Utilizarea E3D pentru evaluarea volumelor VS, FEVS, volumului VD și FEVD, AS a fost relativ recent introdusă și promite să obțină valori cu o valoare predictivă superioară echivalenților E2D, parametrii mășurați E3D având o acuratețe mai bună, comparabilă cu cea a standardului de aur, IRM cardiac.

#### **4. Elemente de prognostic în insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție moderat-redușă**

Insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție moderat-redușă este o entitate insuficient studiată, astfel încât există informații extrem de limitate cu privire la prognosticul bolii și, implicit, la factorii de prognostic ai acestui subgroup de IC.

Așa cum am menționat anterior, ICFEmr are multiple elemente comune cu ICFEp, precum: vârsta avansată, predominanța femeilor, prezența HTA și DZ [5, 6]. Însă, în plus, pacienții au mai frecvent BCI, asemenea celor cu ICFEr. Mai mult decât atât, există o prevalență mai crescută a revascularizării miocardice în grupul pacienților cu ICFEmr, față de cei cu ICFEr. Aceste informații nu clarifică apartenența ICFEmr unui anume grup, întrucât această populație are caracteristici comune ambelor clase fundamentale de IC. Prin urmare, nu putem presupune că factorii prognostici din ICFEr sau ICFEp sunt superpozabili cu cei din ICFEmr. Totuși, studiul CHARM [17] arată că pacienții cu FEVS<45% au o mortalitate semnificativ mai crescută față de cei cu FEVS>45%.

Într-un studiu efectuat pe o populație cu IC din Suedia s-a demonstrat că insuficiența renală este un marker de prognostic prost în ICFEmr și ICFEr, comparativ cu valoarea predictivă pe care o are pentru populația de pacienți cu ICFEp [27]. Într-un alt studiu s-a dovedit că vârsta peste 85 de ani și prezența BPOC la pacienții cu ICFEmr sunt factori de prognostic prost [28].

Este clar faptul că până la momentul în care se va înțelege care este locul ICFEmr în spectrul IC, în speța, etiopatogenia bolii, nu putem avea dovezi solide în ceea ce privește factorii de prognostic ai acestei categorii intermediare de IC.

## PARTEA SPECIALĂ

### 5. Ipoteze de lucru si obiective generale

Ecocardiografia tridimensională este o metodă imagistică relativ nou aparută, care promite sa fie superioară E2D ca acuratețe a măsurătorilor volumetrice, precum și ca reproductibilitate [14, 15], însă dovezile din literatură sunt încă insuficiente pentru a putea permite utilizarea acesteia pe scară largă. Ghidurile actuale [7] recomandă utilizarea E3D pentru măsurarea volumelor cavitare și a FEVS în centrele cu experiență mare cu această tehnică imagistică. Mai mult decât atât, cercetarea în domeniul E3D este încurajată de aceleași ghiduri.

Pentru a suplimenta nivelul actual de dovezi în favoarea E3D ca metodă imagistică superioară E2D, considerăm că evaluarea acestei tehnici în cadrul uneia dintre cele mai importante patologii cardiovasculare, IC, este extrem de valoroasă. putând influența indicația de implantare de dispozitive de tipul DAI, terapie de resincronizare (CRT). Mai mult decât atât, considerăm necesară aprecierea valorii prognostice a volumelor cardiace evaluate prin E3D în ICFEr și ICFEmr, care este insuficient studiată până la acest moment.

În concluzie, obiectivele principale ale acestei lucrări sunt:

- stabilirea fezabilității și reproductibilității parametrilor mășurați prin E3D față de E2D, într-o populație de pacienți cu ICFEr și ICFEmr;
- stabilirea valorii prognostice a parametrilor mășurați prin E3D într-o populație de pacienți cu ICFEr și ICFEmr.

## **6. Metodologia generală a cercetării**

Ne-am propus atingerea obiectivelor anterior menționate printr-un studiu prospectiv, observațional, în care am inclus pacienți consecutivi cu ICFEr și ICFEmr, internați pe Secța de Cardiologie a Spitalului Universitar de Urgență București pentru decompensare a IC, începând cu 2015. Studiul a fost aprobat de Comisia de Etică a Spitalului Universitar de Urgență, iar pacienții incluși în studiu au semnat un consimțământ informat.

Au fost excluși pacienții cu infarct miocardic acut, cei cu valvulopatii severe, fibrilație atrială cronică și cei cu fereastră ecocardiografică suboptimală sau care nu au putut să respecte indicațiile respiratorii necesare pentru achizițiile E3D.

Pacienții au fost evaluați prin E2D și E3D în cursul spitalizării, după compensarea IC, în cadrul aceleiași examinări, fără intervenții terapeutice între cele două achiziții. Același lucru este valabil pentru achizițiile de tip test-retest, care au fost realizate de doi utilizatori cu diferite grade de experiență în ecocardiografie, în cadrul aceleiași examinări.

La vizita de inițiere au fost documentate informații demografice, clasa NYHA, medicația de la domiciliu, date referitoare la etiologia bolii, valoarea NTproBNP la momentul internării. La vizita de 5 ani s-au obținut telefonic date despre evenimentele cardiovasculare care au survenit de la momentul includerii în studiu.

La vizita de 5 ani s-au obținut telefonic date despre evenimentele cardiovasculare care au survenit de la momentul includerii în studiu. Au fost urmărite evenimentele cardiovasculare, după cum urmează: mortalitatea de cauză cardiovasculară, spitalizare pentru decompensare IC și un eveniment compozit format din mortalitate de cauză cardiovasculară, spitalizare pentru IC și infarct miocardic acut.

## **7. Reproductibilitatea volumelor și fracției de ejeție a ventriculului stâng măsurate prin ecocardiografie 2D versus 3D la pacienții cu fracție de ejeție redusă și moderat-redușă, în funcție de nivelul de expertiză**

### **7.1 Introducere**

Acuratețea măsurărilor VS și FEVS sunt esențiale la pacienții cu ICFEr pentru a decide tratamentul farmacologic, dar și intervențional, în particular pentru cei care au FEVS<35%. Mai mult decât atât, măsurători seriate ale VVS și FEVS sunt importante pentru urmărirea pacienților [29] și pentru stabilirea prognosticului [30-32]. Principala metodă imagistică utilizată pentru aprecierea acestora este E2D ca urmare a disponibilității, reproductibilității bune și a prețului redus [33]. Cu toate acestea, măsurătorile E2D se bazează pe asumptii geometrice legate de forma VS și au limitări atunci când VS este asimetric [34]. Măsurătorile bidimensionale sunt afectate și de foreshortening, ceea ce reduce reproductibilitatea și acuratețea măsurărilor [35].

Pe de alta parte, E3D depășește aceste limitări și poate oferi măsurători mai exacte ale VVS, cu reproductibilitate mai mare și acuratețe ameliorată [36].

Prin urmare, prin studiul prezent am urmărit evaluarea fezabilității și reproductibilității măsurărilor E3D ale VVS și FEVS, atunci când este utilizată de ecocardiografiști cu diferite nivele de experiență în E2D și o lună de training în E3D.

### **7.2 Metoda**

Au fost înrolați 60 de pacienți consecutivi cu ICFEr și ICFEmr, spitalizați pentru decompensare de IC. Criteriile de includere și excludere au fost detaliate în *Capitolul 6*.

Achizițiile E2D și E3D au fost efectuate de un Utilizator Expert, cu peste 5 ani de experiență atât în E2D, cât și în E3D, utilizând un ecograf Vivid E9, GE Vingmed. Ambele achiziții au fost efectuate în timpul aceleiași examinări. Achizițiile s-au efectuat conform celor mai recente recomandări ale Societății Europene de Imagistică [7]. Toate imaginile au fost salvate într-o arhivă și au fost exportate pentru a putea fi analizate offline utilizând software-ul Echopac BT 12, GE Vingmed, Horten, NO.

Din Laboratorul de Ecocardiografie local au fost implicați 3 membri, clasificați ca: Începător (experiență de 6 luni în E2D, cu 300 ecocardiografii efectuate), Intermediar (experiență de 1 un an în E2D, cu 600 de ecocardiografii efectuate) și Avansat (experiență de peste 2 ani în E2D, cu peste 1000 de ecocardiografii efectuate). Utilizatorul Expert a

efectuat cu cei 3 membri ai echipei un training de o lună în E3D, concentrat asupra măsurătorilor VVS și FEVS. Trainingul a inclus atât noțiuni teoretice, cât și noțiuni practice cu privire la E3D, cu scopul de a avea o bază de informație comună și aliniată cu standardele europene de utilizare a E3D.

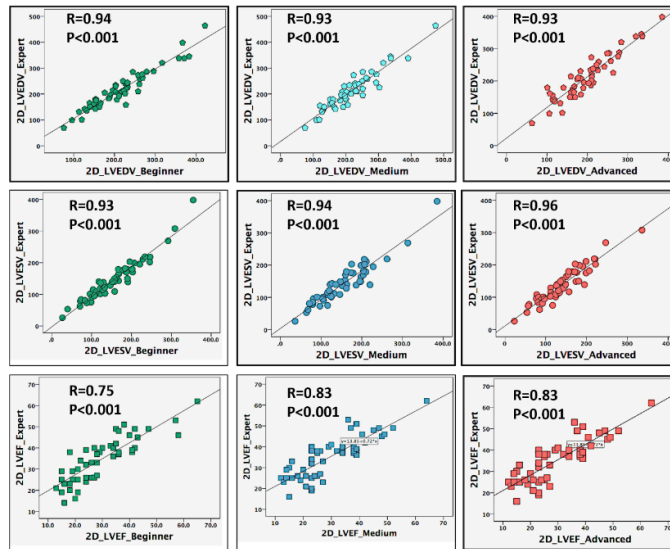
Utilizatorul Expert și celelalte categorii de utilizatori anterior descrise au măsurat aceleași VVS și FEVS din achizițiile 2D și 3D, fără a cunoaște informațiile de indentificare. Măsurătorile s-au realizat offline prin intermediul software-ului Echopac.

**Statistica.** Variabilele continue au fost exprimate ca media  $\pm$  DS, în timp ce variabilele categorice au fost exprimate ca frecvență sau procent (%). Măsurătorile VVS și FEVS efectuate cu metode ecocardiografice diferite au fost comparate utilizând Student T-test. Corelația Pearson a fost utilizată pentru a compara măsurătorile efectuate de cele 4 categorii de utilizatori: Expert, Începător, Intermediar și Avansat. Reproducibilitatea intra-observator a fost evaluată utilizând coeficienți intra-clasă (CIC), în timp ce agreement-ul între metode și utilizatori a fost exprimat prin diagrama Bland Altman. O valoare a p sub 0.5 a fost considerată semnificativă statistic. Analiza datelor a fost realizată prin intermediul unor programe de analiză statistică, SPSS (SPSS 20, SPSS Inc., Chicago, Illinois) și MedCalc (MedCalc Software).

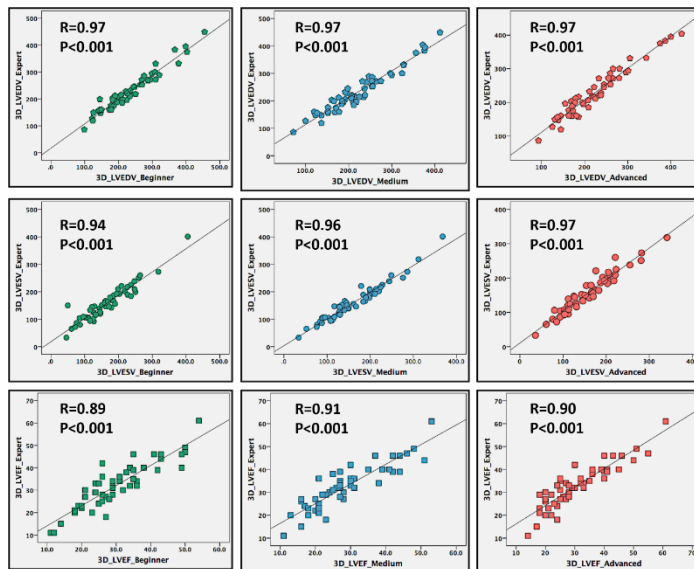
### 7.3 Rezultate

#### **Comparație între măsurătorile 2D și 3D ale VVS și FEVS obținute de începătorii în E3D**

Utilizatorii cu diverse grade de experiență în E2D (Începător, Intermediar, Avansat) au obținut valori ale VVS și FEVS prin E2D care s-au corelat cu valorile obținute de Utilizatorul Expert (Figura 7.1). Mai mult decât atât, aceiași utilizatori au obținut valori ale VVS și FEVS prin E3D care au avut o corelație înaltă cu cele obținute de către Utilizatorul Expert (Figura 7.2). În comparație cu valorile obținute de Utilizatorul Expert, măsurătorile 2D efectuate de utilizatorii în training au avut o reproducibilitate bună pentru VVS, însă ceva mai scăzută pentru FEVS. Pe de altă parte, după o singură lună de training în E3D, valorile obținute de către utilizatorii în training au avut o reproducibilitate mai bună, atât pentru VVS, cât și pentru FEVS, în comparație cu valorile obținute de Utilizatorul Expert.



**Figura 7.1** Corelații între VVS și FEVS prin E2D măsurate de Utilizatorul Expert și utilizatorii cu diverse grade de training în E2D



**Figura 7.2** Corelații între VVS și FEVS prin E3D măsurate de Utilizatorul Expert și utilizatorii cu diverse grade de training în E2D

Prin analiza Bland-Altman s-a dovedit că nu există un bias semnificativ pentru măsurarea VTD\_VS prin E2D, însă utilizatorii în training au tendința de a subestima VTS\_VS prin E2D. Ca o consecință a acestei tendințe, utilizatorii în training au supraestimat FEVS prin E2D, în comparație cu FEVS prin E3D. Pe de altă parte, nu s-a documentat un bias semnificativ între măsurătorile VVS și FEVS obținute de Utilizatorul Expert și utilizatorii în training, când metoda utilizată a fost E3D.

## 7.4 Discuții

Volumele ventriculare stânga și FEVS sunt factori importanți în managementul pacienților cu ICFEr și sunt frecvent utilizate ca endpoint în studiile clinice [32,37, 38], iar cea mai frecvent utilizată metodă pentru măsurarea dimensiunilor VS și FEVS este E2D, fiind o metodă non-invazivă și cost-eficientă [34]. În ciuda acestor avantaje, E2D este limitată prin asumpțiile geometrice pe care le utilizează, precum și prin fenomenul de “foreshortening”, care reduc atât acuratețea măsurărilor, cât și reproductibilitatea [40].

Studiul nostru arată că E3D poate fi utilizată de către cardiologi cu diferite niveluri de training în E2D, după o scurtă perioadă de training în E3D, cu fezabilitate similară cu E2D, dar reproductibilitate superioară E2D. Principalele rezultate ale studiului nostru au arătat că, într-o populație de pacienți cu ICFEr și IVFEmr, cu o varietate mare de FEVS, VVS și forme ale VS: 1) E3D poate oferi măsurători cu o fezabilitate și reproductibilitate mai mari pentru VVS și FEVS, față de E2D, atunci când este utilizată de începători în E3D, indiferent de nivelul de training în E2D; 2) măsurătorile E3D sunt în acord cu măsurătorile E2D pentru FEVS, atunci când tehnica este utilizată de ecografiști cu variate niveluri de training în E2D și după doar o luna de training în E3D.

Conform Jenkins et al. [41], E2D are o fezabilitate superioară E3D pentru măsurarea VVS și FEVS. În lotul nostru de pacienți, utilizatorii aflați în training au avut o fezabilitate a măsurătorilor E2D în concordanță cu nivelul lor de experiență (91%, 94% și 98% pentru Începător, Intermediar și Avansat). Pe de altă parte, după doar o lună de training în E3D, aceiași utilizatori au avut o fezabilitate similară pentru măsurătorile VVS și FEVS prin E3D, indiferent de nivelul de expertiză în E2D.

A fost demonstrat faptul că reproductibilitatea este mai scăzută pentru VVS și FEVS atunci când este utilizată E2D, față de E3D, și că aceasta poate fi ameliorată prin utilizarea substanței de contrast pentru E2D [42]. În studiul nostru, măsurătorile 2D efectuate de utilizatorii în training au avut o reproductibilitate concordantă cu nivelul lor de expertiză, atunci când au fost comparate cu măsurătorile Utilizatorului Expert. Pe de altă parte, reproductibilitatea a fost superioară pentru măsurătorile 3D efectuate de aceiași utilizatori, indiferent de nivelul lor de training în E2D, sugerând faptul că E3D ar putea fi considerată o metodă mai exactă și mai reproductibilă pentru urmărirea pacienților cu ICFEr, după o perioadă scurtă de training în metodă.

În ceea ce privește acordul între E3D și E2D pentru măsurarea FEVS, atunci când utilizatorii au diferite niveluri de training în E2D și un nivel bazal de training în E3D, literatura are puține dovezi. Hien et al. [43] au comparat beneficiile E3D atunci când este

utilizată de către observatori cu diferite grade de experiență, însă studiul utiliza ecografia transesofagiană și urmărirea să compare modul în care experții și începătorii identifică prolapsul unor segmente din valva mitrală (VM), la pacienți cu RM organică. Studiul nostru a demonstrat că începătorii în E3D pot obține măsurători ale FEVS și VVS cu acuratețe și reproductibilitate superioare comparativ cu cele obținute prin E2D. Prin urmare, studiul nostru aduce dovezi suplimentare în favoarea E3D ca tehnică esențială în urmărirea pacienților cu ICFEr, chiar și atunci când este utilizată de către începători.

O metaanaliză recentă a arătat că E3D este metoda cu cea mai mare acuratețe pentru măsurarea FEVS, comparativ cu IRM cardiac [44]. În studiul nostru, FEVS măsurată prin E3D, de către toți examinatorii incluși în studiu, a fost mai scăzută decât FEVS măsurată prin E2D. Rezultatele noastre sunt în concordanță cu cele ale unui studiu recent publicat [45], care demonstrează că prin E3D se obțin valori ale FEVS mai scăzute decât prin E2D.

### **7.5 Concluzii**

Utilizatorii cu diferite nivele de training în E2D, după o lună de training în E3D, au oferit rezultate cu reproductibilitate superioară pentru VVS și FEVS, față de E2D. Reproductibilitatea superioară a E3D nu a fost legată de nivelul de training în E2D. Prin urmare, E3D ar putea fi o metodă mai reproductibilă și mai fezabilă pentru urmărirea pacienților cu ICFEr și ICFEmr, cu VS mult modificat.

## **8. Reproductibilitatea ecocardiografiei 2D versus 3D pentru măsurarea volumelor atriului stâng, când aceasta este utilizată de ecocardiografiști cu nivel diferit de expertiză**

### **8.1 Introducere**

Evaluarea AS a atras atenția comunității științifice în ultimii ani, ca urmare a descoperirii rolului său prognostic și diagnostic în diverse boli cardiovasculare.

Dimensiunea AS este o variabilă cheie în diagnosticul disfuncției diastolice a VS [46]. În consecință, dimensiunea și funcția AS joacă un rol important în diagnosticul ICFEp, al cărei mecanism principal este disfuncția diastolică a VS [47]. Mai mult decât atât, dimensiunea AS a fost dovedită a fi un predictor al supraviețuirii în diverse patologii cardiovasculare, precum cardiopatia ischemică [48] și ICFEr [49].

Ecocardiografia transtoracică este metoda principală utilizată pentru evaluarea dimensiunilor AS ca urmare a disponibilității și costului redus. Pentru estimarea dimensiunii AS prin E2D, ghidurile actuale recomandă calcularea volumului AS maxim (VAS\_max) utilizând metoda arie-lungime (AL) sau metoda sumăției discurilor (BD) [7]. Aceste măsurați se bazează pe asumții geometrice și pot fi afectate de „foreshortening” al cavității AS. Ecocardiografia tridimensională, prin intermediul căreia se încorporează întregul VAS, elimină aceste probleme și s-a dovedit a fi mai precisă în măsurarea VAS decât E2D, comparativ cu „standardul de aur”, IRM cardiac [50]. Suplimentar, E3D s-a dovedit a fi o metodă mai reproductibilă decât E2D [50, 51].

Prin urmare, obiectivul nostru a fost stabilirea fezabilității și reproductibilității măsurărilor 3D ale VAS, în comparație cu 2D, atunci când măsurătorile sunt efectuate de utilizatori cu niveluri diferite de expertiză în E3D.

### **8.2 Metoda**

Au fost înrolați prospectiv 30 de pacienți ( $59 \pm 14$  ani, 20 bărbați), cu boli cardiace de etiologie heterogenă, aflați în ritm sinusal (detalii criteriile includere în *Capitolul 6*).

Achizițiile au fost efectuate de doi utilizatori, cu nivel similar de expertiză în E2D (peste 2 ani de experiență în E2D, cu peste 1000 de examinări ecocardiografice efectuate), însă cu nivel diferit de expertiză în E3D. Utilizatorii au fost definiți în funcție de nivelul de expertiză în E3D, astfel: Începător (6 luni de experiență teoretică și practică cu E3D) și Avansat (peste 4 ani de experiență cu E3D). Cei doi utilizatori au efectuat achiziții complete ale AS în timpul aceleiași vizite.

Variabilitatea intra-observator și inter-observator au fost realizate în mod clasic. Variabilitatea test-retest a fost determinată prin măsurătoarea a două seturi diferite de imagini ale aceluiași pacient de către utilizatorul care le-a achiziționat.

**Statistica.** Metodele statistice utilizate au fost similare cu cele din *Capitolul 7*.

### 8.3 Rezultate

Utilizatorul Avansat a măsurat achizițiile E2D și E3D pentru toți pacienții. Media VAS\_max a fost  $80 \pm 24$  ml calculată prin E2D utilizând metoda AL,  $78 \pm 16$  ml utilizând metoda BD și  $84 \pm 34$  ml utilizând E3D. Media VAS\_min a fost  $45 \pm 23$  ml prin E2D utilizând metoda AL,  $40 \pm 23$  utilizând metoda BD și  $40 \pm 16$  ml utilizând E3D.

#### Variabilitatea intra-observator

Așa cum era de așteptat, a existat o reproductibilitate bună intra-observator pentru măsurătorile 2D, în special pentru VAS\_max. O reproductibilitate similară a fost demonstrată pentru măsurătorile 3D ale VAS\_max, iar o reproductibilitate superioară a fost documentată pentru VAS\_min prin 3D, atunci când măsurătorile au fost efectuate de un utilizator cu experiență limitată în E3D (Tabel 8.1).

Agreement-ul prin Bland-Altman nu a pus în evidență bias sistematic pentru VAS\_max sau VAS\_min prin E2D sau E3D. Limitele de agreement între E2D și E3D ale VAS\_max au fost similare, dar pentru VAS\_min au fost semnificativ mai mici (Tabel 8.1).

#### Variabilitatea inter-observator

S-a documentat bună reproductibilitate pentru VAS prin E2D când măsurătorile au fost efectuate de către utilizatori cu nivel similar de expertiză în E2D. Pe de altă parte, rezultate cu o reproductibilitate similară au fost obținute pentru LAV măsurate prin E3D, când măsurătorile au fost efectuate de utilizatori cu nivele de expertiză semnificativ diferite (Tabel 8.2).

	2D VAS_max AL	2D VAS_max BP	2D VAS_min AL	2D VAS_min BP	3D VAS_max	3D VAS_min
CIC	0.98	0.99	0.95	0.95	0.97	0.99
CI	0.97-0.99	0.98-0.99	0.91-0.98	0.90-0.98	0.95-0.99	0.995-0.999
Bias	0.42	0.16	1.17	1.28	-0.25	0.28
Limite de agreement	-10; 11	-8; 9	-15; 18	-15; 17	-10; 9	-3; 3

**Tabel 8.1** Variabilitate intra-observator (adaptat din Velcea A. et al. Three-dimensional echocardiography is a feasible and reproducible method for the measurement of left atrial volumes, regardless of expertise level, MAEDICA 2022;17(1):4-13)

	2D VAS_max AL	2D VAS_max BP	2D VAS_min AL	2D VAS_min BP	3D VAS_max	3D VAS_min
CIC	0.98	0.98	0.97	0.96	0.98	0.98
CI	0.96-0.99	0.97-0.99	0.94-0.98	0.91-0.98	0.96-0.99	0.97-0.99
Bias	-2.17	-1.58	2.17	3.17	-0.51	-0.45
Limite de agreement	-13;9	-11;8	-10;15	-13;19	-9;8	-8;7

**Tabel 8.2** Variabilitate inter-observator (adaptat din Velcea A. et al. Three-dimensional echocardiography is a feasible and reproducible method for the measurement of left atrial volumes, regardless of expertise level, MAEDICA 2022;17(1):4-13)

Agreement-ul utilizând Bland-Altman nu a pus în evidență bias semnificativ între cei doi utilizatori pentru VAS măsurate prin E2D sau E3D. Măsurătorile E3D au avut un bias mai scăzut față de E2D pentru VAS\_max și VAS\_min (Tabel 8.2).

#### Variabilitatea test-retest

Reproductibilitatea pentru test-retest a fost mai scăzută comparativ cu cea obținută prin metodele mai sus menționate, însă s-a menținut în limite acceptabile conform standardelor ( $r > 0.8$ ), pentru E2D (Tabel 8.3).

	2D VAS_max AL	2D VAS_max BP	2D VAS_min AL	2D VAS_min BP	3D VAS_max	3D VAS_min
CIC	0.84	0.92	0.85	0.86	0.97	0.95
CI	0.66-0.92	0.91-0.98	0.69-0.93	0.71-0.93	0.94-0.98	0.91-0.98
Bias	4.39	1.82	2.35	2.32	-0.73	1.93
Limite de agreement	-22;31	-13;17	-22;27	-20;25	-11;10	-10;14

**Tabel 8.3** Variabilitate test-retest (adaptat din Velcea A. et al. Three-dimensional echocardiography is a feasible and reproducible method for the measurement of left atrial volumes, regardless of expertise level, MAEDICA 2022;17(1):4-13)

Reproductibilitatea a fost superioară pentru E3D, când măsurătorile au fost efectuate atât de utilizatorul Începător, cât și de cel Avansat (Tabel 8.3).

Agreementul utilizând Bland-Altman nu a pus în evidență bias semnificativ pentru VAS, indiferent de metoda utilizată. Limitele de agreement au fost semnificativ mai mici pentru E3D (Tabel 8.3).

## **8.4 Discuții**

Reproductibilitatea măsurătorilor E2D în studiul nostru a fost similară cu cea anterior raportată [51]. În ceea ce privește agreement-ul pentru măsurătorile 2D, nu a existat bias sistematic. Bias-ul procentual pentru toate măsurătorile a fost sub 10%. Valori similare au fost raportate în alte studii [50], unele raportând un bias mai mare, în mod special pentru metoda test-retest [51]. Acest bias apare cel mai probabil ca o consecință a variabilității achiziției VAS prin E2D, chiar și atunci când eforturi semnificative sunt făcute pentru a obține diametrul longitudinal maxim.

Am raportat reproductibilitate non-inferioară a măsurătorilor E3D comparativ cu E2D, ceea ce este important având în vedere nivelul limitat de training pe care l-a primit utilizatorul Începător. Agreement-ul între măsurătorile E3D a fost superior celui E2D când măsurătorile au fost efectuate de utilizatori cu niveluri de expertiză net diferite. În alte studii, reproductibilitatea pentru VAS prin E3D s-a dovedit a fi superioară celei E2D, atunci când măsurătorile au fost efectuate de utilizatori cu experiență [50]. Badano et al. [50] a oferit date cu privire la reproductibilitatea măsurătorilor E3D ale VAS între utilizatori avansați și începători, dovedind o scădere a reproductibilității cu nivelul de experiență în metodă, însă reproductibilitatea s-a menținut superioară celei E2D, la toate nivelele de expertiză în E3D.

Reproductibilitatea măsurătorilor 3D a rămas superioară 2D și pentru măsurătorile test-retest, când una dintre achiziții a fost obținută și măsurată de către utilizatorul Avansat și cealaltă achiziționată și măsurată de către utilizatorul Începător. Din studiile publicate până în prezent, această variantă pentru test-retest nu a mai fost descrisă pentru reproductibilitatea VAS.

## **8.5 Concluzii**

Ecocardiografia tridimensională este o tehnică care promite să amelioreze evaluarea pacienților, având o bună fezabilitate și reproductibilitate, superioară E2D pentru măsurarea VAS, indiferent de nivelul de training în metodă.

## 9. Valoarea prognostică a parametrilor ecocardiografici de cord stâng, măsurați prin ecocardiografie bidimensională versus ecocardiografie tridimensională la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă și moderat redusă

### 9.1 Introducere

Insuficiența cardiacă este o patologie cu implicații sociale și economice importante la nivel global. În prezent, nu există modele predictive pentru evenimente cardiovasculare în această populație de pacienți, vasta majoritate a deciziilor terapeutice bazându-se pe FEVS. Principala metodă utilizată pentru măsurarea FEVS este E2D, însă, așa cum a fost menționat și în capitolele anterioare, acesta are limitări atât în ceea ce privește acuratețea, cât și reproductibilitatea, acestea derivând din natura sa bidimensională.

În ultimele decenii au fost investigate diverse formule de apreciere a prognosticului, în special în populațiile de pacienți cu ICFEr. Din punct de vedere imagistic, în afară de VVS și FEVS, dimensiunile AS au fost identificate ca având un rol prognostic [52-57]. Ca și în cazul FEVS, metoda principală de evaluare a fost E2D, cu aceleași limitări anterior menționate.

O metodă care promite să amelioreze neajunsurile E2D este E3D, menținând disponibilitatea și costul redus. Prin urmare, ne-am propus să evaluăm valoarea prognostică a dimensiunilor, respectiv funcției VS și AS, utilizând atât E2D, cât și E3D, într-o populație de pacienți cu ICFEr și ICFEmr.

### 9.2 Metoda

Au fost incluși 120 de pacienți consecutivi (92 barbati), cu ICFEr și ICFEmr, cu diverse etiologii subiacente, internați în clinică pentru decompensarea IC. Detalii cu privire la criteriile de includere, excludere și urmărire se regăsesc în *Capitolul 6*.

**Ecocardiografia.** Imaginile E2D și E3D au fost achiziționate în timpul aceleiași vizite, utilizând un ecograf Vivid E9, GE Vingmed, Horten, NO, echipat atât cu sonda standard 2D (M5S), cât și 3D (4V). Achizițiile s-au efectuat conform celor mai recente recomandări ale Societății Europene de Imagistica [7].

**Analiza statistică.** Variabilele continue au fost exprimate ca media  $\pm$  DS, în timp ce variabilele categorice au fost exprimate ca frecvență sau procent (%). Variabilele continue cu distribuție normală au fost comparate utilizând Student T-test, iar variabilele continue fără distribuție continuă au fost comparate utilizând Kruskal-Wallis. Comparațiile între variabilele categorice au fost efectuate utilizând Chi-Square.

S-a utilizat coeficientul Pearson pentru a ilustra corelația dintre diverși parametrii ecocardiografici și outcome.

Predictorii independenți pentru outcome au fost obținuți utilizând regresia multivariată Cox și au fost incluși în analiză, pe lângă factori clasici clinici care influențează prognosticul în IC, parametrii ecocardiografici astfel încât să se evite multicolaritatea. S-au utilizat două modele principale, unul pentru E2D și unul pentru E3D.

Curbele Receiving Operator Characteristics (ROC) au fost utilizate pentru a compara diverse valori predictive ale parametrilor de cord stâng prin cele două metode ecocardiografice. Valorile cu cea mai bună sensibilitate și specificitate au fost utilizate pentru a construi curbele Kaplan-Meier. S-a utilizat testul log-rank pentru a compara curbele de supraviețuire.

O valoare a p sub 0.5 a fost considerată semnificativă statistic. Analiza datelor a fost realizată prin intermediul unor programe de analiză statistică, SPSS (SPSS 20, SPSS Inc., Chicago, Illinois) și MedCalc (MedCalc Software).

### 9.3 Rezultate

Au fost incluși în studiu 120 de pacienți (92 bărbați, cu vârsta de  $60 \pm 17$  ani). În timpul urmăririi ( $5 \pm 3$  ani), au decedat 42 de pacienți, 61 au îndeplinit EC și 55 au avut internare în spital pentru decompensare de IC.

Caracteristicile generale ale pacienților, în funcție de mortalitatea la ultimul follow-up sunt descrise în Tabelul 9.1.

	Total (n=120)	Decedați (n=42)	Supraviețuit ori (n=78)	Valoare p
<b>Date demografice</b>				
Vârsta (media $\pm$ DS)	60 $\pm$ 17	67 $\pm$ 11	59 $\pm$ 13	0.04
Sex masculin	92 (76)	35 (76)	57 (73)	0.2
<b>Parametri cardiovasculari</b>				
Diabet zaharat	38 (31)	14 (36)	24 (64)	0.7
HTA	81 (68)	29 (70)	52 (66)	0.6
Dislipidemie	83 (69)	30 (71)	53 (68)	0.7
Bypass aorto- coronarian	6 (5)	3 (7)	3 (4)	0.4
IMA	54 (45)	22 (52)	32 (41)	0.2
<b>Clasa clinică IC</b>				
NYHA II	77 (64)	18 (42)	59 (75)	<b>0.001*</b>
NYHA III-IV	43 (36)	24 (57)	19 (24)	<b>0.001*</b>
<b>QRS larg</b>	43 (35)	13 (31)	30 (38)	0.4
<b>Medicație</b>				
IECA/sartan	86 (71)	30 (71)	56 (71)	0.9
Betablocant	105 (87)	31 (73)	74 (94)	<b>0.001*</b>
Diuretic antialdosteronic	101 (84)	32 (76)	69 (88)	0.07

**Tabel 9.1** Caracteristicile generale ale lotului de studiu în funcție de statusul la ultimul follow-up

### 9.3.1 Valoarea prognostică a parametrilor ecocardiografici de ventricul stâng

În ceea ce privește parametrii ecocardiografici ai VS (Tabel 9.2), pacienții care au decedat au avut VVS (VTDVS și VTSVS) mai mari prin ambele metode (E2D și E3D), însă diferențele au fost semnificative din punct de vedere statistic doar pentru VTSVS măsurat prin E3D. În ceea ce privește FEVS, aceasta a fost mai mică în rândul celor care au decedat, indiferent de metoda ecocardiografică utilizată, însă diferența a fost semnificativă statistic doar pentru măsurătorile efectuate prin E3D. În ceea ce privește EC, s-a constatat că cei care au îndeplinit acest endpoint au fost mai în vârstă și au avut în proporție mai mare dislipidemie. În ceea ce privește parametrii ecocardiografici, singura diferență semnificativă statistic între cei cu EC, respectiv cei fără EC, a fost obținută pentru FEVS prin E3D. În ceea ce privește al treilea endpoint al studiului, spitalizarea pentru IC, datele clinice nu au fost semnificativ diferite între cei cu spitalizare pentru IC și cei fără.

	Total (n=120)	Decedați (n=42)	Supraviețuitori (n=78)	Valoare p
<b>2D</b>				
VTDVS (ml)	196±69	208±79	193±66	0.21
VTSVS (ml)	138±65	149±74	135±62	0.32
FEVS (%)	32±90	29±80	32±10	0.12
VS_IS	0.7±0.6	0.8±10	0.6±0.5	0.11
<b>3D</b>				
VTDVS (ml)	218±72	237±79	214±71	0.13
VTSVS (ml)	152±67	174±75	146±65	<b>0.04*</b>
FEVS (%)	30±90	26±70	33±90	<b>0.05*</b>
VS_IS	0.5±0.4	0.7±0.8	0.4±0.09	<b>0.05*</b>

**Tabel 9.2** Parametrii de dimensiune și formă VS în funcție de endpoint-ul primar, mortalitatea cardiovasculară

În ceea ce privește diferența între cele două metode în măsurarea parametrilor VS, acestea au fost semnificativ diferite din punct de vedere statistic și cu valori mai mari pentru E3D VTDVS, VTSVS și IS\_VS. Pentru FEVS nu a existat o diferență semnificativă statistic între cele două metode ( $p=0.1$ ), însă valoarea medie a FEVS a fost mai mare prin E3D.

În prezentul studiu, FEVS\_3D a avut o AUC mai bună decât FEVS\_2D (Tabel 9.3).

	Valoarea de cut-off	AUC	Specificitate	Sensibilitate
FEVS_2D	<35	0.583	40	87
FEVS_3D	<35	0.675	50	95

**Tabel 9.3** Analiza ROC pentru cut-off-ul de 35% prin ambele metode ecocardiografice

S-a utilizat regresia Cox pentru a identifica predictorii independenți pentru cele trei endpoint-uri ale studiului. Dintre parametrii clinici clasici, vârsta a fost predictor independent pentru mortalitate în analiza univariată. Singurul parametru imagistic care a fost predictor independent pentru mortalitate, atât în analiza univariată, cât și în cea multivariată, a fost FEVS\_3D (Tabel 9.4). Pe de altă parte, FEVS nu a fost predictor pentru celelalte endpoint-uri ale studiului, indiferent de metoda utilizată. Menționăm că modelul cu multiple variabile a inclus vârsta, sexul, prezența substratului ischemic și clasa NYHA.

	Regresie univariată HR (IC)	Valoare p	Regresie multivariată HR (IC)	Valoare p
Vârsta	1.478 (1.004-3.415)	<b>0.02</b>	1.038 (0.989-1.090)	0.13
Sex	1.020 (0.977-1.065)	0.36	1.323 (0.535-3.275)	0.54
IMA	1.089 (0.471-2.519)	0.84	0.590 (0.217-1.606)	0.30
Clasa NYHA	0.665 (0.160-3.662)	0.73	0.952 (0.192-4.709)	0.95
FEVS_2D	0.970 (0.933-1.008)	0.11	0.957 (0.916-1.000)	0.51
FEVS_3D	0.958 (0.918-0.998)	<b>0.04*</b>	0.936 (0.886-0.990)	<b>0.02*</b>

**Tabel 9.4** Factori de risc independenți pentru mortalitate, derivați din analiza univariată și multivariată

### 9.3.2 Valoarea prognostică a parametrilor ecocardiografici de atriu stâng

În ceea ce privește diferențele între parametrii ecocardiografici de AS în funcție de mortalitate, se constată că există diferență semnificativă statistic pentru VAS\_max prin E2D și E3D, cu volume mai mari înregistrate la cei care au decedat, precum și pentru VAS\_min măsurat prin E3D (Tabel 9.5). Pentru EC, s-au documentat diferențe semnificative pentru VAS\_max (indexat și neindexat), măsurat prin ambele metode, LAV\_min prin ambele metode și AS\_IS prin E2D. Pentru spitalizarea pentru IC ca endpoint, s-au documentat diferențe semnificative statistic pentru VAS\_max E3D neindexat și indexat, VAS\_min prin ambele metode, VAS\_max neindexat prin E2D.

**Tabel 9.5** Parametrii de dimensiune și formă AS în funcție de endpoint-ul primar, mortalitatea de cauză cardiovasculară

	Total (n=120)	Decedați (n=42)	Supraviețuitori (n=78)	Valoare p
<b>E3D</b>				
VAS_max (ml)	94±31	102±35	89±28	<b>0.05*</b>
VAS_max_indexat (ml/m <sup>2</sup> )	50±17	53±15	48±18	0.19
VAS_min (ml)	60±12	62±10	51±12	<b>0.01*</b>
VAS_min_indexat (ml/m <sup>2</sup> )	32±8	36±6	25±8	<b>0.02*</b>
AS_IS	0.7±0.1	0.82±0.12	0.75±0.2	0.06
<b>E2D</b>				
VAS_max (ml)	83±32	92±34	77±30	<b>0.02*</b>
VAS_max_index (ml/m <sup>2</sup> )	43±18	47±13	41±20	0.16
VAS_min (ml)	55±27	65±26	49±27	<b>0.005*</b>
VAS_min_index (ml/m <sup>2</sup> )	28±13	37±12	26±11	<b>0.008*</b>
AS_IS	0.6±0.08	0.60±0.05	0.62±0.09	0.35

În ceea ce privește corelația cu endpointurile, s-a constatat că toți parametrii E2D s-au corelat cu mortalitatea, în timp ce dintre parametrii E3D, VAS\_max indexat și IS\_AS nu au prezentat o corelație semnificativă statistic. În ceea ce privește corelația cu EC și spitalizarea pentru IC, toți parametrii, atât E2D, cât și E3D au prezentat o corelație semnificativă statistic cu acestea, dar corelațiile au fost slabe.

Prin analiza ROC, VAS\_max indexat prin E3D cu cut-off de 34 ml/m<sup>2</sup> a prezentat sensibilitate și specificitate superioare cut-off de 40 ml/m<sup>2</sup> prin E2D.

Prin analiza Kaplan Meier se demonstrează o diferență netă a curbelor de supraviețuire, cu semnificație statistică (p=0.02) pentru VAS\_max indexat 3D de 33 ml/m<sup>2</sup> în cadrul acestui lot de pacienți, pentru toate endpointurile studiului.

Analiza univariată prin metoda Cox arată că predictorii independenți pentru mortalitate în acest lot de pacienți sunt vârsta, FEVS\_3D și LAV\_max\_3D.

Utilizând regresia lineară ierarhică, s-a testat valoarea prognostică a VAS prin cele două metode ecocardiografice. S-au construit patru modele principale utilizând metoda sus-menționată, două pentru E2D și două pentru E3D. Toate cele patru modele au presupus introducerea parametrilor clinici la pasul 1- vârsta, BCI, HTA, DZ și clasa NYHA, la pasul 2 s-a adăugat FEVS prin una dintre metode, iar la pasul 3 VAS\_max\_indexat, apoi, pentru două dintre modele s-a introdus VAS\_min\_indexat.

Pentru modelul inițial utilizând parametrii E2D la pașii 2 și 3, s-au obținut valori semnificative statistic pentru spitalizare IC, însă nu pentru mortalitate sau EC. Nu a existat beneficiu suplimentar pentru predicția evenimentelor la adăugarea VAS\_min.

În ceea ce privește modelul utilizat pentru parametrii E3D, modelul initial a atins valoarea semnificativă statistic pentru spitalizarile pentru IC și EC. Nu a existat un beneficiu predictiv suplimentar pentru adăugarea VAS\_min la model.

#### **9.4 Discuții**

În studiul nostru au fost incluși pacienți cu ICFEr și ICFEmr, evaluați prin E2D și E3D, cu intenția de a compara potențiala valoare suplimentară pe care o pot conferi ca instrument prognostic dimensiunile VS și AS măsurate prin E3D.

În studiul nostru, volumele VS au fost semnificativ diferite între cele două metode ecocardiografice, însă FEVS a fost relativ similară. Aceste rezultate sunt superpozabile cu cele obținute în studii pe populații mai mari de pacienți, unele dintre ele incluzând pacienți cu ICFEr [59], altele populații mai heterogene. O explicație pentru aceste rezultate ar fi că eroarea de măsurătoare este similară pentru volumele telediastolice, respectiv telesistolice în funcție de metoda utilizată, iar rezultatul final, adică FEVS, este similar pentru E2D și E3D.

Prezentul studiu confirmă prezența unor volume VS mai mari pentru E3D decât cele obținute prin E2D și dovedește, ca și în alte studii, că cei cu volume VS mai mari au avut o mortalitate mai mare [60]. Mai mult decât atât, în studiul nostru am dovedit același lucru și pentru endpoint-ul compozit, în special pentru măsurătorile efectuate prin E3D.

În ceea ce privește predictorii independenți pentru evenimente, singurul parametru imagistic cu putere prognostică independentă, inclusiv în analiza ajustată, a fost FEVS\_3D. În alte studii [58, 59], vârsta a fost predictor pentru mortalitate, FEVS\_2D și FEVS\_3D, dar și alți parametri, precum GLS prin E2D și E3D, care nu au făcut subiectul prezentului studiu. De menționat faptul că inclusiv în lotul nostru de pacienți vârsta a fost predictor pentru mortalitate în analiza univariabilă, dar nu și în cea multivariabilă, iar în ceea ce privește FEVS\_2D, aceasta nu a fost un predictor independent pentru mortalitate cel mai probabil ca urmare a proporției mari de pacienți cu etiologie ischemică, pentru care FEVS\_2D are cele mai numeroase erori, dar și ca urmare a numărului relativ redus de pacienți incluși în studiu.

Similar cu alte studii citate [59], AUC pentru FEVS\_3D a fost mai mare decât cea pentru FEVS\_2D. Medvedovfsky et al. [59] au arătat că cea mai bună AUC în lotul de studiu a fost GLS prin E3D, acest lucru reflectându-se și în analiza de supraviețuire prin regresie de tip Cox ajustată pentru factori clinici clasici, ca și cei din prezentul studiu, precum și prin analiza de tip Kaplan Meier, însă realizată pe terțe. Spre deosebire de studiul anterior menționat, am preferat utilizarea cut-off-urilor clasice din ghiduri care au fost dovedite a avea un impact prognostic, respectiv cut-off-ul de 35% pentru FEVS. Pentru această valoare a FEVS, 3D a reușit cea mai bună predicție a mortalității.

Similar cu studii anterioare, în prezentul studiu s-a dovedit faptul că dimensiunile AS măsurate prin E2D sunt diferite de cele E3D. Marile studii care au comparat VAS prin cele două metode, cu precădere cel publicat de Badano et al. [50], au fost dezvoltate utilizând populații de indivizi normali. Spre deosebire de acesta, populația noastră a fost nu numai semnificativ mai mică, dar a inclus pacienți cu AS dilatate, cu o diversitate mare de forme.

În ceea ce privește supraviețuirea în cadrul acestui lot de pacienți, s-a dovedit că VAS\_max 2D au avut o diferență statistică semnificativă între grupurile considerate normal, respectiv anormal, folosind ca valoare distinctivă 40 ml/m<sup>2</sup>. Același lucru a fost adevărat și pentru celelalte endpointuri ale studiului, pentru această valoare. În ceea ce privește VAS\_max 3D, valoarea de 33 ml/m<sup>2</sup> a reușit separarea curbelor de supraviețuire. Un studiu care a avut rezultate diferite de cele prezente este cel publicat de Wu et al. [61], în care VAS\_max 2D, dar nu VAS\_max 3D a fost un marker bun pentru a separa pacienții în funcție de outcome, într-o populație heterogenă, cu prevalență relativ înaltă de patologie cardiovasculară și factori de risc cardiovascular, inclusiv un subgrup de pacienți cu FEVS redusă.

În studiul nostru, prin regresia lineară ierarhică, utilizând 4 modele principale, s-au obținut valori semnificative statistic pentru modelul care au utilizat măsurătorile 2D, pentru spitalizarea pentru IC. Modelul care a utilizat măsurătorile 3D a reușit să prezică spitalizarea pentru IC și EC, dar nu mortalitatea. Adăugarea VAS\_min la model nu a adus beneficiu suplimentar.

Așadar, prezicerea mortalității la pacienții cu ICFEr și ICFEmr se dovedește a fi un task complex, având în vedere multitudinea fațetelor acestei patologii, cu fenotipuri variate și evoluții diverse, în general la pacienți cu multe comorbidități, din care derivă cel mai probabil dificultatea de a obține modele prognostice eficiente bazate pe factoră clinici și ecocardiografici.

## **9.5 Concluzii**

În concluzie, în acest lot de pacienți cu ICFEr, s-a dovedit că FEVS măsurată prin E3D are o valoare predictivă pentru evenimente cardiovasculare superioară E2D. Contribuția dimensiunilor AS, prin oricare dintre metodele utilizate, nu aduce un plus semnificativ la prezicerea mortalității cardiovasculare în acest lot de pacienți, însă contribuie la prezicerea celorlalte endpoint-uri.

## **10. Valoarea prognostică a dimensiunii și funcției ventriculului drept măsurată prin ecocardiografie bidimensională versus ecocardiografie tridimensională la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă și moderat-redușă**

### **10.1 Introducere**

Disfuncția VD este cunoscută ca factor de prognostic negativ la pacienții cu ICFEr. Evaluarea funcției VD nu este însă una facilă, întrucât VD are o geometrie complexă, cu un volum care nu poate fi corect cunatificat prin formule matematice. În practica clinică, metoda cea mai utilizată pentru evaluarea funcției VD este E2D. Dintre metodele E2D de evaluarea a funcției VD, de departe cel mai frecvent utilizată este TAPSE. În ciuda limitărilor pe care le are o astfel de metodă în aprecierea funcției longitudinale a unei structuri cu mișcare și formă complexă, aceasta are o bună reproductibilitate și s-a dovedit a fi un bun marker de prognostic în ICFEr [62-65]. „Standardul de aur” pentru măsurarea volumelor și FEVD este IRM cardiac, însă acesta nu poate fi utilizat la toți pacienții din varii motive, printre care costul ridicat, disponibilitatea redusă și contraindicațiile. Așadar, o metodă care promite să fie cât mai apropiată de IRM cardiac, este E3D. Există studii care au validat volumele și FEVD prin E3D pentru indivizii normali [66], însă valoarea prognostică a acestor parametrii este insuficient investigată până în prezent.

În studiul nostru, ne-am propus să evaluăm valoarea prognostică a parametrilor VD mășurați prin E3D față de parametrii standard, mășurați prin E2D, într-o populație de pacienți cu ICFEr și ICFEmr, cu diverse etiologii.

### **10.2 Metoda**

Metoda a fost descrisă în detaliu în *Capitolul 6*.

Achizițiile ecografice au fost efectuate așa cum este menționat în secțiunea corespunzătoare a *Capitolului 9*.

**Analiza statistică.** Similar cu metoda utilizată la *Capitolul 9*.

### **10.3 Rezultate**

Pentru parametrii ecocardiografici E2D care apreciază dimensiunile cordului drept, nu au existat diferențe semnificative pentru diametrul VD și ariile VD între cei care au decedat și supraviețuitori. În ceea ce privește parametrii de funcție ai VD mășurați prin E2D, s-a constatat că cei care au decedat au avut un TAPSE mai redus, însă fără a fi o diferență între grupuri semnificativă statistic. Evaluarea E2D a AD a arătat că cei care au decedat au avut

volume AD mai mari (atât indexate, cât și neindexate). Mai mult decât atât, cei care au decedat au avut valori mai mari ale PAP.

Pentru măsurătorile 3D ale VD s-a constatat că cei care au decedat au avut volume VD mai mari, însă singurul volum care a atins semnificație statistică a fost cel telesistolic. Mai mult decât atât, prin calcularea FEVD\_3D s-a constatat că cei care au decedat au avut funcție VD semnificativ mai redusă, la fel și FAC prin E3D, cât și TAPSE prin E3D. Evaluarea 3D a AD a adus informații cu semnificație statistică, toate volumele AD fiind mai mari în rândul celor care au decedat.

S-au efectuat corelații cu endpoint-urile studiului, obținându-se coeficient de corelație mic pentru parametrii E2D ai VD, însă corelația are valori bune ( $r > 0.4$ ) pentru parametrii 3D.

S-a utilizat regresia logistică pentru a identifica cei mai buni predictorii pentru endpoint-urile studiului. Dintre parametrii clinici, vârsta a fost predictor pentru mortalitate, însă nu pentru EC sau spitalizarea pentru IC. De asemenea, NTproBNP a avut valoarea predictivă pentru mortalitate în acest lot de pacienți. Dintre parametrii ecocardiografici standard, E/E' a fost predictor pentru mortalitate, dar nu și pentru celelalte endpoint-uri, precum și PAP (pentru toate endpointurile). În ceea ce privește parametrii ecocardiografici 2D ai VD, FAC\_2D au valoare predictivă pentru endpoint-urile studiului (Tabel 10.1). Dintre parametrii 3D ai VD au existat corelații cu endpoint-urile atât pentru dimensiunile VD (VTSVD), cât mai ales pentru parametrii de funcție ai VD (Tabel 10.2). Pentru FEVD\_3D și FAC\_3D valoarea predictivă se menține pentru toate cele 3 endpoint-uri, în timp ce TAPSE\_3D nu atinge semnificație statistică pentru EC.

S-a efectuat analiză de tip ROC pentru FEVD\_3D în urma căreia s-a observat că o FEVD\_3D < 40% poate prezice mortalitatea cu o sensibilitate de 89% și o specificitate de 69% (AUC 0.81), în timp ce o valoare a FEVD\_3D < 35% aduce o sensibilitate de 90% și o specificitate de 71% (AUC 0.82). Analiza ROC s-a efectuat și pentru FAC\_3D, cu sensibilitate și specificitate optime pentru cut-off-ul de 35% (82%, respectiv 65%), cu AUC=0.79 ( $p < 0.001$ ).

S-a repetat analiza ROC și pentru FAC\_2D, iar pentru cut-off-ul de 35% recomandat de ghiduri s-au obținut valori inferioare celor descrise pentru FEVD\_3D, adică sensibilitate 61% și specificitate 62%, cu AUC=0.56 ( $p = 0.06$ ).

S-a efectuat analiză Kaplan Meier pentru supraviețuire utilizând cut-off-ul de 35% pentru FEVD\_3D, obținându-se o valoare a  $\chi^2$  de 7.64 ( $p = 0.006$ ) (Figura 10.1).

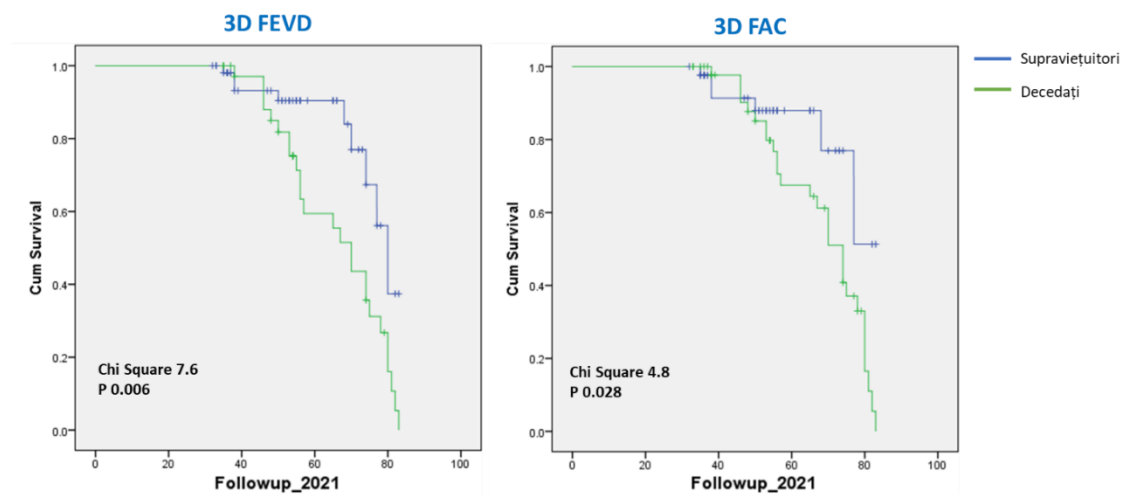
FAC\_2D nu a reușit să separe eficient curbele de supraviețuire, în schimb FAC\_3D de sub 35% a reușit să prezică mortalitatea, cu un  $\chi^2$  de 4.08 (p=0.02).

	Mortalitate			Spitalizare pentru IC			Evenimente cardiovasculare		
	HR	IC	p	HR	IC	p	HR	IC	p
Vârsta	1.05	1.02-1.09	<b>0.002*</b>	1.03	0.99-1.07	0.10	1.03	1.00-1.60	0.07
E/E'	1.01	1.03-1.17	<b>0.003*</b>	1.01	0.99-1.02	0.16	1.05	0.99-1.10	0.11
2D diametru VD	0.99	0.95-1.05	0.94	1.00	0.95-1.05	0.94	0.98	0.93-1.04	0.54
2D FAC	0.97	0.94-1	<b>0.04*</b>	0.96	0.93-0.99	<b>0.02*</b>	0.95	0.92-0.99	<b>0.01</b>
2D TAPSE	0.98	0.89-1.08	0.63	0.98	0.88-1.08	0.63	0.97	0.89-1.07	0.59
2D diametru AD	1.04	0.98-1.12	0.143	1.03	0.97-1.10	0.33	1.02	0.96-1.01	0.52
2D aria AD	1.2	1.01-1.21	<b>0.03*</b>	1.10	0.98-1.23	0.09	1.07	0.96-1.20	0.21
2D VAD_max	1.03	1.01-1.05	<b>0.005*</b>	1.03	1.01-1.04	<b>0.007*</b>	1.02	1.01-1.04	<b>0.03*</b>
2D VAD_max_indexat	1.05	1.01-1.09	<b>0.03*</b>	1.05	1.01-1.10	<b>0.03*</b>	1.04	0.97-1.08	0.08

**Tabel 10.1** Regresia logistică binară pentru parametrii clinici și E2D, în funcție de endpoint

	Mortalitate			Spitalizare pentru IC			Evenimente cardiovasculare		
	HR	IC	p	HR	IC	p	HR	IC	p
3D diametru VD	0.99	0.94-1.04	0.68	0.99	0.94-1.04	0.7	1.00	0.95-1.06	0.86
3D VTDVD_indexat	1.01	0.99-1.03	<b>0.20*</b>	1.01	0.99-1.03	0.2	1.01	0.99-1.03	0.31
3D VTSVD_indexat	1.04	1.01-1.07	<b>0.007*</b>	1.04	1.01-1.06	<b>0.007*</b>	1.03	1.00-1.05	<b>0.02</b>
3D FEVD	0.80	0.72-0.88	<b>&lt;0.001*</b>	0.80	0.72-0.88	<b>&lt;0.001*</b>	0.87	0.82-0.93	<b>&lt;0.001*</b>
3D FAC	0.89	0.84-0.91	<b>&lt;0.001*</b>	0.89	0.84-0.94	<b>&lt;0.001*</b>	0.93	0.89-0.97	<b>0.002*</b>
3D TAPSE	0.89	0.81-0.99	<b>0.03*</b>	0.90	0.80-0.99	<b>0.03*</b>	0.92	0.83-1.02	0.09
3D VAD_max	1.03	1.01-1.05	<b>0.003*</b>	1.03	1.01-1.05	<b>0.003*</b>	1.03	1.01-1.05	<b>0.006*</b>
3D VAD_max_indexat	1.05	1.01-1.09	<b>0.01*</b>	1.05	1.01-1.09	<b>0.011*</b>	1.05	1.01-1.09	<b>0.02*</b>
3D VAD_min	1.05	1.01-1.08	<b>0.002*</b>	1.05	1.02-1.07	<b>0.002*</b>	1.05	1.01-1.08	<b>0.005*</b>

**Tabel 10.2** Regresia logistică binară pentru parametrii de E3D, în funcție de endpoint



**Figura 10.1** Curbe Kaplan Meier pentru supraviețuire, pentru FEVD cu cut-off de 35%, respectiv 3D\_FAC cu cut-off de 35%

În analiza multivariabilă, singurul predictor independent pentru mortalitate rămâne FEVD\_3D.

S-a efectuat regresie ierarhică pentru mortalitate și s-a obținut o variantă cu semnificație statistică, prin includerea secvențială a vârstei, FEVS\_3D, FEVD\_3D. Adăugarea unor alți parametri care s-au dovedit a fi predictori pentru mortalitate, precum VAS\_3D (din Capitolul 9) sau VAD (din analiza univariabilă) nu ameliorează modelul. O variantă alternativă, cu echivalenții în E2D, care include vârsta, FEVS\_2D, FAC\_2D. La adăugarea FAC\_2D la model se anulează valoarea prognostică a FEVS\_2D, astfel încât modelul anterior este superior.

#### 10.4 Discuții

Principalele rezultate care au fost obținute pot fi sumarizate astfel: FEVD\_3D și FAC\_3D au valoare predictivă independentă pentru mortalitate, spitalizare pentru IC și EC.

Există studii care au evaluat și validat diverse scoruri de risc în ICFEr, care includ factori clinici, dintre care cel mai cunoscut este cel din cadrul unui studiu centrat pe utilizarea eplerenonei în ICFEr, anume Eplerenone in Heart Failure in Mild Patients Hospitalisation and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF risk score) [67]. Acest scor include vârsta, sexul, TA, rata de filtrare glomerulară, internări pentru decompensare IC, hemoglobina, istoric de IM, BMI și frecvența cardiacă. În prezentul studiu, vârsta și NTproBNP au fost singurele variabile clinice care au avut valori mai mari în rândul celor care nu au supraviețuit, vârsta rămânând predictor independent pentru mortalitate atât în modele univariabile, cât și în modele multivariabile.

Ca factor independent de prognostic negativ în ICFEr, HTP evaluată prin E2D este recunoscută, precum și corelația HTP cu disfuncția de VD apreciată prin TAPSE\_E2D, însă Ghio et al. [63] au arătat că nu este obligatorie aceasta asociere, pacienții cu ICFEr având în proporție semnificativă disfuncție de VD și atunci când nu au HTP. În lotul prezent de pacienți, PAP s-a dovedit a fi predictor independent pentru toate evenimentele urmărite, în analiza univariabilă. Spre deosebire de PAP, evaluarea TAPSE prin E2D a acestor pacienți nu a reușit să prezică niciun eveniment. O potențială explicație pentru această discrepanță cu literatura este plaja mică de variabilitate a TAPSE\_2D în acest lot de pacienți.

Un alt parametru care reflecta funcția VD în cadrul evaluării prin E2D este FAC. Evaluarea VD prin FAC oferă o perspectivă mai complexă asupra funcției VD, față de parametrii anterior discutați, fiind capabilă să reflecte atât funcția longitudinală, cât și pe cea radială. Există studii care arată că FAC\_2D este un bun predictor pentru mortalitate și alte evenimente cardiovasculare (precum necesarul de assist device-uri) la pacienții cu ICFEr [68]. Similar cu rezultatele din literatură, și în studiul nostru FAC\_2D a avut o valoare predictivă bună pentru toate endpoint-urile studiului, dovedindu-se a fi predictor independent pentru mortalitate, inclusiv în analiză multivariată.

În ceea ce privește valoarea prognostică a parametrilor VD evaluați prin E3D, aceasta a fost puțin studiată până în prezent. Datele obținute din studii predominant unicentrice și retrospective sugerează că scăderea FEVD este un bun predictor pentru mortalitate și evenimente cardiovasculare la pacienții cu ICFEr, fiind superioară parametrilor 2D. Similar cu cele obținute de Nagata et al. [69], în studiul nostru FEVD\_3D s-a dovedit a fi un bun predictor pentru mortalitatea cardiovasculară, care se menține chiar și în modelul multivariat.

### **10.5 Concluzii**

Ecografia 3D promite să îmbunătățească capacitatea de evaluare a VD, dovezile arătând că parametrii VD derivați din E3D au valoare prognostică superioară celor 2D.

### III. Concluzii

În prezenta lucrare ne-am propus să evidențiem profilul de fezabilitate și potentialul de a ameliora capacitatea prognostică a E3D, față de E2D, într-o populație de pacienți cu ICFEr și ICFEmr. Considerăm că obiectivele studiului au fost atinse în mare parte, reușindu-se demonstrarea unui nivel superior al reproductibilității pentru tehnica E3D față de E2D pentru măsurarea VVS și VAS, inclusiv în funcție de nivelul de instruire în metoda de interes a studiului. În ceea ce privește potențialul de a ameliora capacitatea prognostică în ICFEr, față de parametrii E2D utilizați în mod clasic, în marea majoritate a studiilor fundamentale din IC, o analiză a putut fi realizată, arătând faptul că, în cele mai multe cazuri, parametrii masurați prin E3D au fost superiori celor E2D.

Contribuțiile pe care prezenta lucrare le aduce domeniului vast în cercetarea cardiovasculară pot fi sumarizate după cum urmează.

În ceea ce privește dovedirea reproductibilității tehnicilor E3D, am efectuat analiză de reproductibilitate pentru VVS și VAS. Pentru VS, am concluzionat că utilizatorii cu diferite nivele de training în E2D, după o lună de training în E3D au oferit măsurători cu reproductibilitate superioară pentru VVS și FEVS, față de E2D. Reproductibilitatea superioară a E3D nu a fost legată de nivelul de training în E2D [70]. Prin urmare, E3D ar putea fi o metodă mai reproductibilă și mai fezabilă pentru urmărirea pacienților cu ICFEr și ICFEmr, cu VS care au o formă mult distorsionată. Elementul de noutate care derivă din această analiză de reproductibilitate este utilizarea unor ecografiști cu niveluri diferite de training în E3D și E2D, ale căror măsurători au fost comparate, constatându-se că reproductibilitatea măsurătorilor prin E3D este superioară celor prin E2D, chiar și după o perioadă foarte scurtă de training în E3D. Acest lucru este important de subliniat, întrucât unul dintre motivele pentru care E3D nu este folosită în evaluarea clinică uzuală este convingerea că metoda este utilă strict în mâinile unor utilizatori experimentați. Măsurătorile VVS și VVS sunt elemente centrale în evaluarea oricărui pacient care se prezintă pentru tablou clinic de IC, pe baza acestora determinându-se nu numai diagnosticul, dar și managementul ulterior. În management includem, pe lângă intervențiile farmacologice cu impact asupra prognosticului, indicația de implantare a unor dispozitive cardiace, precum DAI sau CRT [71].

Pentru reproducibilitatea VAS am concluzionat că E3D are o bună fezabilitate și reproductibilitate, superioară E2D, indiferent de nivelul de training în E3D, similar cu rezultatele analize VVS. Metoda de evaluare a reproductibilității a fost realizată într-o

manieră particulară, atât măsurătorile, cât și achizițiile fiind facute de utilizatori cu niveluri net diferite de experiență în E3D [72]. Deși AS nu este un element atât de important ca VVS și FEVS în algoritmul diagnostic și terapeutic al IC, necesitatea unor măsurători reproductibile și exacte pentru AS nu poate fi neglijată.

În ceea ce privește evaluarea valorii aditive a E3D pentru prognosticul pacienților cu ICFEr, am efectuat analiza separată a parametrilor de cord stâng, respectiv de cord drept.

Valoarea prognostică a VVS și în mod special a FEVS prin E2D au fost intens investigate, încă de la începutul erei prevenției primare a morții subite cardiace. În lotul de pacienți studiat, majoritatea pacienților au avut substrat ischemic și s-a dovedit că FEVS prin E3D are o valoare prognostică superioară E2D, fiind predictor independent pentru evenimente cardiovasculare atât în analiza univariabilă, cât și în cea multivariabilă.

Valoarea prognostică a VAS a stârnit recent interesul comunității științifice, fiind dovedit faptul că dimensiunea AS are un rol prognostic în diverse patologii, precum regurgitarea mitrală, stenoza aortică, FA. VAS prin E3D a fost un bun predictor pentru evenimente cardiovasculare în acest lot de pacienți, valoare prognostică care nu se menține în modele multivariabile.

În prezenta lucrare am dovedit că parametrii VD prin 3D, în mod particular FEVD, au o valoare prognostică superioară pentru mortalitatea cardiovasculară decât parametrii 2D. Mai mult decât atât, am stabilit un potențial cut-off pentru disfuncția de VD la pacienții cu ICFEr și ICFEmr și am arătat că cutoff-ul de 35% pentru FAC\_2D nu a fost capabil să separe curbele de supraviețuire la fel de eficient ca FEVD în acest lot de pacienți. În combinație cu parametrii clinici și ecocardiografici clasici, FEVD a fost capabilă să prezică mortalitatea cu acuratețe mare, într-un model multivariabil.

Ca o concluzie finală, putem spune că ipotezele initiale ale studiului au fost corecte, reușindu-se obținerea unor dovezi care aduc E3D mai aproape de practica clinică zilnică, întrucât este o metodă care s-a dovedit reproductibilă indiferent de nivelul de training și cu rezultate bune în ceea ce privește capacitatea prognostică, de cele mai multe ori dovedită a fi superioară echivalenților săi E2D.

## BIBLIOGRAFIE

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 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 J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975.
2. Yancy C, Jessup M, Bozkurt B et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure, *J Am Coll Cardiol.* 2013 Oct, 62 (16) e147-e239.
3. Bloom, M., Greenberg, B., Jaarsma, T. et al. Heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Dis Primers* 3, 17058 (2017). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.58>
4. Marc A. Pfeffer, Amil M. Shah, Barry A. Borlaug, Heart Failure With Preserved Ejection fraction-in Perspective, *Circ Res.* 2019;124:1598-1617.
5. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:768–77
6. Cheng RK, Cox M, Neely ML, et al. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. *Am Heart J* 2014;168:721–30.
7. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(3):233-70.
8. Hudsmith LE, Petersen SE, Francis JM, Robson MD, Neubauer S. Normal human left and right ventricular and left atrial dimensions using steady state free precession magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2005;7:775–782.
9. Bellenger NG, Davies LC, Francis JM, Coats AJ, Pennell DJ. Reduction in sample size for studies of remodeling in heart failure by the use of cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2000;2:271–278.
10. Nowosielski M, Schocke M, Mayr A et al. Comparison of wall thickening and ejection fraction by cardiovascular magnetic resonance and echocardiography in acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2009;11:22.
11. Hoffmann R, Barletta G, von Bardeleben S et al. Analysis of left ventricular volumes and function: a multicenter comparison of cardiac magnetic resonance imaging, cine ventriculography, and unenhanced and contrast-enhanced two-dimensional and three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27(3):292–301.

12. Otterstad JE, Froeland G, St John Sutton M, Holme I. Accuracy and reproducibility of biplane two-dimensional echocardiographic measurements of left ventricular dimensions and function. *Eur Heart J*. 1997;18:507–513.
13. Steen H, Nasir K, Flynn E et al. Is magnetic resonance imaging the ‘reference standard’ for cardiac functional assessment? Factors influencing measurement of left ventricular mass and volumes. *Clin Res Cardiol*. 2007;96:743–751.
14. Jacobs LD, Salgo IS, Goonewardena S, et al Rapid online quantification of left ventricular volume from real-time three-dimensional echocardiographic data. *Eur Heart J* 2006;27:460–8.
15. Mor-Avi V, Jenkins C, Kuhl HP, et al. Real-time 3-dimensional echocardiographic quantification of left ventricular volumes: multicenter study for validation with magnetic resonance imaging and investigation of sources of error. *J Am Coll Cardiol Img* 2008;1:413–23.
16. Mor-Avi V, Yodwut C, Jenkins C, et al. Realtime 3D echocardiographic quantification of left atrial volume: multicenter study for validation with CMR. *J Am Coll Cardiol Img* 2012;5:769–77.
17. Solomon SD, Anavekar N, Skali H et al. Candesartan in Heart Failure Reduction in Mortality (CHARM) Investigators. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation*. 2005;112(24):3738. Epub 2005 Dec 5.
18. Wong M, Staszewsky L, Latini R et al. Severity of left ventricular remodeling defines outcomes and response to therapy in heart failure: Valsartan heart failure trial (Val-HeFT) echocardiographic data. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(11):2022.
19. Xie GY, Berk MR, Smith MD, Gurley JC, DeMaria AN Prognostic value of Doppler transmitral flow patterns in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(1):132.
20. de Groote P, Millaire A, Foucher-Hossein C et al. Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(4):948.
21. Ghio S, Gavazzi A, Campana C et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(1):183.
22. S, Recusani F, Klersy C, Sebastiani R et al. Prognostic usefulness of the tricuspid annular plane systolic excursion in patients with congestive heart failure secundar to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2000;85:837–842.
23. Guazzi M, Bandera F, Pelissero G et al. Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;305:H1373–H1381.
24. Damy T, Viallet C, Lairez O et al. Comparison of four right ventricular systolic echocardiographic parameters to predict adverse outcomes in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 818 – 824.

25. Pozzoli M, Traversi E, Cioffi G, Stenner R, Sanarico M, Tavazzi L Loading manipulations improve the prognostic value of Doppler evaluation of mitral flow in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 1997;95(5):1222.
26. Rossi A, Cicoira M, Zanolla L, et al. Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(8):1425.
27. Löfman I, Szummer K, Dahlström U, Jernberg T, Lund LH. Associations with and prognostic impact of chronic kidney disease in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017 Mar 29.
28. Coles AH, Tisminetzky M, Yarzebski J, et al. Magnitude of and prognostic factors associated with 1-year mortality after hospital discharge for acute decompensated heart failure based on ejection fraction findings. *J Am Heart Assoc* 2015;4: e002303.
29. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 36, 21 September 2021, Pages 3599–3726.
30. Dickstein K, Kjeksus J, Group OSCotOS. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet*. 2002;360(9335):752-60.
31. Packer M, Fowler MB, Roecker EB et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002;106(17):2194-9.
32. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003;362(9386):759-66.
33. St John Sutton M, Pfeffer MA, Plappert T et al. Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction. The protective effects of captopril. *Circulation*. 1994;89(1):68-75.
34. Badano LP, Bocalini F, Muraru D et al. Current clinical applications of transthoracic three-dimensional echocardiography. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2012;20(1):1-22.
35. Chukwu EO, Barasch E, Mihalatos DG et al. Relative importance of errors in left ventricular quantitation by two-dimensional echocardiography: insights from three-dimensional echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(9):990-7.

36. Dorosz JL, Lezotte DC, Weitzenkamp DA, Allen LA, Salcedo EE. Performance of 3-dimensional echocardiography in measuring left ventricular volumes and ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(20):1799-808.
37. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987;316(23):1429-35.
38. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325(5):293-302.
39. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(3):233-70.
40. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(3):233-70.
41. Jenkins C, Chan J, Hanekom L, Marwick TH. Accuracy and feasibility of online 3-dimensional echocardiography for measurement of left ventricular parameters. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19(9):1119-28.
42. Wood PW, Choy JB, Nanda NC, Becher H. Left ventricular ejection fraction and volumes: it depends on the imaging method. *Echocardiography.* 2014;31(1):87-100.
43. Hien MD, Grossgasteiger M, Rauch H et al. Experts and beginners benefit from three-dimensional echocardiography: a multicenter study on the assessment of mitral valve prolapse. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(8):828-34.
44. Rigolli M, Anandabaskaran S, Christiansen JP, Whalley GA. Bias associated with left ventricular quantification by multimodality imaging: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart.* 2016;3(1):e000388.
45. Rodríguez-Zanella H, Muraru D, Secco E, et al. Added Value of 3- Versus 2-Dimensional Echocardiography Left Ventricular Ejection Fraction to Predict Arrhythmic Risk in Patients With Left Ventricular Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(10):1917-1926.
46. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(12):1321-60. Epub 20160715.

47. Smiseth OA, Morris DA, Cardim N et al. Multimodality imaging in patients with heart failure and preserved ejection fraction: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021. Epub 20211103.
48. Sabharwal N, Cemin R, Rajan K et al. Usefulness of left atrial volume as a predictor of mortality in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2004;94(6):760-3.
49. Lim TK, Dwivedi G, Hayat S et al. Independent value of left atrial volume index for the prediction of mortality in patients with suspected heart failure referred from the community. *Heart*. 2009;95(14):1172-8. Epub 20090408.
50. Badano LP, Miglioranza MH, Mihaila S et al. Left Atrial Volumes and Function by Three-Dimensional Echocardiography: Reference Values, Accuracy, Reproducibility, and Comparison With Two-Dimensional Echocardiographic Measurements. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(7).
51. Jenkins C, Bricknell K, Marwick TH. Use of real-time three-dimensional echocardiography to measure left atrial volume: comparison with other echocardiographic techniques. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(9):991-7.
52. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, et al. Left atrial size and the risk of ischemic stroke in an ethnically mixed population. *Stroke* 1999;30:2019-24.
53. Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, et al. Left atrial size and the risk of stroke and death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1995;92:835-41.
54. Tsang TSM, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Prediction of risk for first age-related cardiovascular events in an elderly population: the incremental value of echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1199-205
55. Osranek M, Bursi F, Bailey KR, et al. Left atrial volume predicts cardiovascular events in patients originally diagnosed with lone atrial fibrillation: three-decade follow-up. *Eur Heart J* 2005;26: 2556-61
56. Rossi A, Ciccoira M, Zanolla L, et al. Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1425-30.
57. Beinart R, Boyko V, Schwammenthal E, et al. Long-term prognostic significance of left atrial volume in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:327-34.
58. Hugo Rodríguez-Zanella, Denisa Muraru, Eleonora Secco, Francesca Boccalini, Danila Azzolina, Patrizia Aruta, Elena Surkova, Davide Genovese, Giacomo Cavalli, Giuseppe Sammarco, Niccolò Ruozi, Rosaria M. Tenaglia, Oscar Calvillo-Argüelles, Chiara Palermo, Sabino Iliceto, Luigi P. Badano, Added Value of 3- Versus 2-Dimensional Echocardiography Left Ventricular Ejection Fraction to Predict Arrhythmic Risk in Patients With Left Ventricular Dysfunction, *JACC: Cardiovascular Imaging*, Volume 12, Issue 10, 2019, Pages 1917-1926.
59. Medvedofsky D, Maffessanti F, Weinert L, et al. 2D and 3D echocardiography-derived indices of left ventricular function and shape: relationship with mortality. *J Am Coll Cardiol Img* 2017.

60. Solomon SD, Anavekar N, Skali H, McMurray JJ, Swedberg K, Yusuf S, Granger CB, Michelson EL, Wang D, Pocock S, Pfeffer MA; Candesartan in Heart Failure Reduction in Mortality (CHARM) Investigators. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation*. 2005 Dec 13;112(24):3738-44.
61. Wu VC, Takeuchi M, Kuwaki H et al. Prognostic value of LA volumes assessed by transthoracic 3D echocardiography: comparison with 2D echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013 Oct;6(10):1025-1035.
62. Gavazzi A, Tavazzi L. Prognostic usefulness of the tricuspid annular plane systolic excursion in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2000;85:837–842.
63. Ghio S, Guazzi M, Scardovi AB et al. All Investigators. Different correlates but similar prognostic implications for right ventricular dysfunction in heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:873–879.
64. Dini FL, Carluccio E, Simioniu A et al. Network Labs Ultrasound (NEBULA) in Heart Failure Study Group. Right ventricular recovery during follow-up is associated with improved survival in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:1462–1471.
65. Damy T, Kallvikbacka-Bennett A, Goode K et al. Prevalence of, associations with, and prognostic value of tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) among out-patients referred for the evaluation of heart failure. *J Card Fail*. 2012;18:216–225.
66. Muraru D, Onciul S, Peluso D et al. Sex- and method-specific reference values for right ventricular strain by 2-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9:e003866.
67. Collier TJ, Pocock SJ, McMurray JJ et al. The impact of eplerenone at different levels of risk in patients with systolic heart failure and mild symptoms: insight from a novel risk score for prognosis derived from the EMPHASISHF trial. *Eur Heart J*. 2013;34:2823–2829.
68. Zornoff, L.A.M.; Skali, H.; Pfeffer, M.A. et al. Right Ventricular Dysfunction and Risk of Heart Failure and Mortality After Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2002, 39, 1450–1455.
69. Nagata Y, Wu VC, Kado Y et al. Prognostic Value of Right Ventricular Ejection Fraction Assessed by Transthoracic 3D Echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017 Feb;10(2):e005384.
70. Mihăilă-Bâldea S, **Velcea AE**, Rimbaș RC et al. 3-D Echocardiography Is Feasible and More Reproducible than 2-D Echocardiography for In-Training Echocardiographers in Follow-up of Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction, *Ultrasound in Medicine and Biology*, Volume 47, Issue 3, 499 – 510.

71. **Velcea AE**, Mihăilă-Bâldea S, Nicula AI, Vinereanu D. The role of multimodality imaging in the selection of implantable cardioverter-defibrillators: a narrative review. *J Clin Ultrasound*, 2022, 50, 1066-1072.
72. **Velcea AE**, Mihăilă-Bâldea S., Vinereanu D. Three-dimensional echocardiography is a feasible and reproducible method for the measurement of left atrial volumes, regardless of expertise level, *MAEDICA* 2022;17(1):4-13.

## Anexe

### Lista lucrărilor științifice elaborate

#### Articole

- **Velcea AE**, Mihăilă-Bâldea S, Nicula AI, Vinereanu D. The role of multimodality imaging in the selection of implantable cardioverter-defibrillators: a narrative review. *J Clin Ultrasound*, 2022, 50, 1066-1072.  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcu.23281?mi=3ft2at&af=R&SeriesKey=10970096&content=articlesChapters&target=default>
- **Velcea AE**, Mihăilă-Bâldea S., Vinereanu D. Three-dimensional Echocardiography is a Feasible and Reproducible Method for the Measurement of Left Atrial Volumes, Regardless of Expertise Level, *Maedica*. 2022;17(1):4-13.  
[https://www.maedica.ro/articles/2022/1/2022\\_17\(20\)\\_No1\\_pg4-13.pdf](https://www.maedica.ro/articles/2022/1/2022_17(20)_No1_pg4-13.pdf)
- Mihăilă-Bâldea S\*, **Velcea AE\***, Rimbaș RC et al. 3-D Echocardiography Is Feasible and More Reproducible than 2-D Echocardiography for In-Training Echocardiographers in Follow-up of Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction, *Ultrasound in Medicine and Biology*, Volume 47, Issue 3, 499 – 510.  
[https://www.umbjournal.org/article/S0301-5629\(20\)30485-3/fulltext](https://www.umbjournal.org/article/S0301-5629(20)30485-3/fulltext)  
\*autori cu drepturi egale
- **Velcea AE**, Suran M, Vinereanu D. The Challenges of Tachycardia Induced Cardiomyopathy - a Case Report. *Romanian Journal of Cardiology*. 2021;31(2): 391-394.  
<https://doi.org/10.47803/rjc.2021.31.2.391>