



# **REVISTA ROMÂNĂ DE CARDIOLOGIE**

**ROMANIAN HEART JOURNAL**

**Vol. XXI, Nr. 2, 2006**

# REVISTA ROMÂNĂ DE CARDIOLOGIE

## REVISTA SOCIETĂȚII ROMÂNE DE CARDIOLOGIE

### COLECTIVUL DE REDACȚIE

**Redactor șef:**

Prof. Dr. Eduard Apetrei

**Redactori:**

Prof. Dr. Radu Căpâlneanu

Prof. Dr. Cezar Macarie

**Redactor fondator**

Prof. Dr. C. Carp

**Redactor șef adjunct:**

Prof. Dr. Carmen Ginghină

**Redactori asociați:**

Dr. Mihaela Rugină

Dr. Ruxandra Jurcuț

Dr. Bogdan A. Popescu

Dr. Costel Matei

**Colegiul de redacție:**

Prof. Dr. Ion V. Bruckner – București

Prof. Dr. Alexandru Câmpeanu – București

Prof. Dr. Mircea Cintează – București

Dr. Radu Ciudin – București

Prof. Dr. Radu Cristodorescu – Timișoara

Prof. Dr. D.V. Cokinos – Grecia

Dr. Dan Deleanu – București

Prof. Dr. Genevieve Derumeaux – Franța

Prof. Dr. Doina Dimulescu – București

Prof. Dr. Maria Dorobanțu – București

Prof. Dr. Ștefan Iosif Drăgulescu – Timișoara

Prof. Dr. Guy Fontaine – Franța

Prof. Dr. Bradu Fotiade – București

Prof. Dr. Alan Fraser – Anglia

Prof. Dr. Mihai Gheorghide – USA

Prof. Dr. George Georgescu – Iași

Prof. Dr. Leonida Gherasim – București

Prof. Dr. E. Grosu – R. Moldova

Prof. Dr. Alexandru Ioan – București

Prof. Dr. Dan Dominic Ionescu – Craiova

Dr. Matei Iliescu – București

Prof. Dr. Ioan Manițiu – Sibiu

Prof. Dr. Gerald A. Maurer – Austria

Dr. Șerban Mihăileanu – Franța

Prof. Dr. Nour Olinic – Cluj Napoca

Prof. Dr. Fausto Pinto – Portugalia

Prof. Dr. Mariana Rădoi – Brașov

Prof. Dr. Willem J. Remme – Olanda

Dr. Doina Rogozea – București

Prof. Dr. Michal Tendera – Polonia

Prof. Dr. Ion Țintoiu – București

Prof. Dr. Panagiotis Vardas – Grecia

Conf. Dr. Dragoș Vinereanu – București

Prof. Dr. Marius Vintilă – București

Prof. Dr. Dumitru Zdrenghia – Cluj Napoca

Redactor de număr: Dr. Mihaela Rugină

# CUPRINS

VOL. XXI, nr. 2, 2006

<b>ARTICOLE ORIGINALE .....</b>	<b>89</b>
<b>Studiul SEPHAR– Studiu de Prevalență a Hipertensiunii Arteriale și evaluare a riscului cardiovascular în România – Partea I-a – Metodologie-</b> Maria Dorobanțu, Roxana Darabont, Elisabeta Bădilă, Mihaela Luca, Georgeta Datcu, Rodica Avram, Mariana Rădoi, Elvira Craiu, Rodica Mușetescu, Călin Pop, Minerva Muraru, Imre Benedek, Marilena Bănică, Ingrid Lambru .....	89
<b>Extrasistolele atriale pot fi revelatoare de infarct atrial ?</b> -Radu Grigore .....	96
<b>Transpoziție corectată de mari vase – complicațiile etapei adulte-</b> M. Marin Țârlea, Coman I.M., Ghionea M., Păun Adriana. ....	100
<b>Infarct miocardic acut sau hemoragie cerebrală ?</b> -Diana Zamfir, Gabriel Tatu-Chițoiu, Cristina Teodorescu, Cristina Filip, Simona Vizeteu, Maria Dorobanțu .....	103
<b>REFERATE GENERALE .....</b>	<b>110</b>
<b>Hipertensiunea arterială și stenoza aortică degenerativă - relație de cauzalitate, consecințe hemodinamice și perspective terapeutice-</b> Gabriela Badea, E. Apetrei .....	110
<b>Semnificația clinică și epidemiologia insuficienței cardiace diastolice-</b> Daniela Toporan, Daniele Rovai.....	115
<b>NOȚIUNI DE STATISTICĂ MEDICALĂ .....</b>	<b>127</b>
<b>Exprimarea riscului (II) – Cristian Băicuș .....</b>	<b>127</b>
<b>ACTUALITĂȚI ÎN CARDIOLOGIE .....</b>	<b>130</b>
<b>IMAGINI ÎN CARDIOLOGIE .....</b>	<b>133</b>
<b>Angina stabilă de efort-evoluție particulară</b> -Mihaela Rugină, Monica Bengus, Daniel Gherasim, M.Postu, Carmen Beladan, E. Apetrei .....	e1.... 133
<b>ECHO QUIZ–</b> Aura Popa, Marinela Șerban, Mihaela Florescu .....	e2.. 136
<b>GHID DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT AL BOLILOR PERICARDULUI-Grupul de lucru în diagnosticul și tratamentul afecțiunilor pericardului al Societății Europene de Cardiologie-2004 .....</b>	<b>137</b>
<b>INSTRUCȚIUNI PENTRU AUTORI .....</b>	<b>169</b>

Figurile de pe coperta 1 :

Fig. 1.ECG înregistrat în timpul testului ECG de efort. La 3 minunte apare subdenivelare ST 0.4-0.8 mm DII, DIII, aVF, V5, V6 și supradenivelare ST de 0.4 mm aVL (pag. 133)

Fig.2. Coronarografie-Leziune uniconariană- Stenoză 90% artera descendentă anterioară, segmentul II (pag.134)  
e1, e2- aceste articole vor putea fi accesate pe [www.cardioportal.ro](http://www.cardioportal.ro)

Răspunderea pentru conținutul articolelor publicate revine în întregime autorilor. Opiniile, ideile, rezultatele studiilor publicate în Revista Română de Cardiologie sunt cele ale autorilor și nu reflectă poziția și politica Societății Române de Cardiologie.

Nici o parte a acestei publicații nu poate fi reprodusă, stocată, transmisă sub nici o formă sau mijloc (electronic, mecanic, fotocopie, înregistrare) fără permisiunea scrisă a editorului.

© Toate drepturile rezervate Societății Române de Cardiologie.

**Din numărul următor:**

- **Strategii de tratament în șocul cardiogen din infarctul miocardic acut cu supradenivelare de ST**
- **Angina Prinzmetal**
- **Rezultatele studiului SEPHAR**



## ARTICOLE ORIGINALE

### STUDIUL SEPHAR– STUDIUL DE PREVALENȚĂ A HIPERTENSIUNII ARTERIALE ȘI EVALUARE A RISCULUI CARDIOVASCULAR ÎN ROMÂNIA

#### PARTEA I-A - METODOLOGIE

Maria Dorobanțu<sup>1</sup>, Roxana Darabont<sup>2</sup>, Elisabeta Bădilă<sup>1</sup>, Mihaela Luca<sup>3</sup>, Georgeta Datcu<sup>4</sup>, Rodica Avram<sup>5</sup>, Mariana Rădoi<sup>6</sup>, Elvira Craiu<sup>7</sup>, Rodica Mușetescu<sup>8</sup>, Călin Pop<sup>9</sup>, Minerva Muraru<sup>10</sup>, Imre Benedek<sup>11</sup>, Marilena Bănică<sup>12</sup>, Ingrid Lanbru<sup>13</sup>

<sup>1</sup>Spitalul Clinic de Urgență București; <sup>2</sup>Spitalul Universitar București; <sup>3</sup>Bios Diagnostic; <sup>4</sup>Spitalul „Sf. Spiridon” Iași; <sup>5</sup>Spitalul Județean Timișoara; <sup>6</sup>Spitalul Județean Brașov; <sup>7</sup>Spitalul Județean Constanța; <sup>8</sup>Centrul de Cardiologie Craiova; <sup>9</sup>Spitalul Județean Baia Mare; <sup>10</sup>Spitalul Clinic Coltea București; <sup>11</sup>Spitalul Județean Târgu Mureș; <sup>12</sup>Servier Pharma; <sup>13</sup>Compania Mercury Research

#### Rezumat

Hipertensiunea arterială reprezintă unul dintre factorii majori de risc cardiovascular care poate fi influențat prin mijloace terapeutice. Cu toate acestea, hipertensiunea rămâne încă o problemă majoră de sănătate în întreaga lume datorită controlului complet nesatisfăcător și asocierii frecvente cu alți factori de risc cardiovasculari. Absența unor date generale de prevalență a hipertensiunii și a altor factori de risc cardiovascular în România, a determinat inițierea în 2005, la inițiativa Grupului de Lucru de Hipertensiune Arterială, a unui studiu național (SEPHAR) care a urmărit obținerea acestor parametri. În studiu am folosit metoda eșantionării stratificate. Pentru a avea semnificație statistică, în raport cu întreaga populație a țării, dimensiunile eșantionului au fost proiectate pentru minim 2000 cazuri finalizate. Suprafața României a fost împărțită în șapte regiuni plus Bucureștiul - recomandate de Comisia Națională de Statistică. La final, studiul a inclus 2107 subiecți. S-a considerat drept caz finalizat subiectul care a acceptat să participe la studiu, care a răspuns la chestionar și căruia i s-au recoltat probele de sânge conform protocolului.

Studiul SEPHAR este astfel primul studiu epidemiologic din România care s-a bazat pe o eșantionare reprezentativă pentru întreaga populație a țării. Este primul studiu care a evaluat concomitent hipertensiunea arterială și distribuția în populație a celorlalți factori de risc cardiovascular.

#### Abstract

Arterial hypertension is one of the major cardiovascular risk factors which could be modified by therapeutic methods. However, hypertension is still a major health problem all over the world because its control is completely unsatisfactory and its frequent association with other cardiovascular risk factors. The absence of general data about the prevalence of arterial hypertension and other cardiovascular risk factors in Romania, was the reason for starting in 2005 a national study (SEPHAR), initiated by Hypertension Working Group, whose main goal was to assess these parameters.

In the study, we used the method of stratified proportional sampling. In order to have a statistical significance in relation to the whole population of the country, the dimensions of the sample were designed for a minimum of 2000 finalized cases. Romania's area was divided into seven regions plus Bucharest – recommended by The National Commission of Statistics. At the end, the study included 2017 subjects. A case was considered to be finalized when the subject accepted to participate in the study, answered the questionnaire and blood tests were performed according to the agreement. SEPHAR study is the first epidemiological study in Romania based on a representative sampling for the population of the entire country. It is the first study that evaluated simultaneously arterial hypertension and other cardiovascular risk factors.

**Adresa de corespondență:** Prof. Dr. Maria DOROBANȚU, Clinica de Cardiologie – Spitalul Clinic de Urgență Floreasca, Calea Floreasca, nr. 1, Sector 1, 014461, București, e-mail: maria.dorobantu@gmail.com,

## INTRODUCERE

Într-un studiu publicat recent<sup>1</sup> se apreciază că din totalul de 55 milioane de decese înregistrate anual pe întreg globul, aproximativ 30% sunt decese de cauză cardiovasculară. Date din Registrul European de Boli Cardiovasculare<sup>2</sup> din anul 2001 situau România printre țările cu mortalitatea cardiovasculară cea mai ridicată din Europa (depășind 8/1000 locuitori). Tendința evolutivă a curbei mortalității prin această patologie a înregistrat în ultimele decenii o divergență între țările Europei Centrale și de Est - unde a atins rate foarte înalte - și țările din nordul și vestul Europei - unde se află într-o continuă scădere<sup>3</sup>. Important este însă faptul că bolile cardiovasculare ar putea fi prevenite prin strategii adaptate fiecărei țări și care se bazează în special pe modificarea factorilor de risc legați de stilul de viață (fumat, dietă, sedentarism) și a consecințelor acestora (hipertensiune, hiperglicemie, dislipidemie).

Hipertensiunea arterială (HTA) deține un rol etiologic major în apariția și progresia bolii cerebrovasculare, a bolii cardiace ischemice, a insuficienței cardiace și renale. Recunoașterea contribuției HTA la morbiditatea și mortalitatea prin boala coronariană datează încă din 1969, când, după rezultate din studiul Framingham, se recomanda ca pacienții hipertensivi să fie tratați precoce și susținut, indiferent de vârstă sau sex, atât cei cu HTA oscilantă cât și cu HTA fixă, sistolică sau diastolică, considerându-se că prin terapie ar trebui să se obțină o reducere a morbidității și mortalității de cauză coronariană<sup>4</sup>. Studii ulterioare au demonstrat că tratamentul eficient al HTA se asociază cu o reducere de aproximativ 40% a riscului de accident vascular cerebral (AVC) și de aproximativ 15% a riscului de infarct miocardic (IM)<sup>5</sup>.

Cu toate aceste dovezi, hipertensiunea arterială rămâne încă o povară majoră pentru sistemele de sănătate din întreaga lume datorită controlului nesatisfăcător (neatințarea valorilor tensionale "țintă" recomandate de ghiduri) și asocierii frecvente cu alți factori de risc cardiovasculari (fumat, diabet, dislipidemie, obezitate). Un studiu coordonat de Organizația Mondială a Sănătății care a cuprins 167 țări din întreaga lume a relevat deosebiri semnificative în managementul HTA: ghidurile nu erau disponibile în 61% dintre țări, în 45% personalul medical nu era instruit să trateze hipertensivii, 25% dintre pacienți nu își puteau permite terapie antihipertensivă permanentă, echipamentul de bază și medicația nu erau disponibile la nivelul asistenței generale în 8% și respectiv 12% dintre țări<sup>6</sup>.

O statistică relativ recent publicată<sup>7</sup> având ca scop aprecierea prevalenței HTA, a terapiei și controlului acesteia în diferite regiuni ale lumii arată o diferență semnificativă a acestora, cea mai scăzută prevalență fiind înregistrată în zonele rurale din India (3,4% la bărbați și 6,8% la femei). Prevalența hipertensiunii este mai mare în țările europene

(44% global)<sup>8</sup> în comparație cu SUA (28,7%)<sup>9</sup>. Numărul hipertensivilor tratați variază de la 26,8% în Europa la 58,4% în SUA<sup>9</sup>, iar controlul (TA <140/90mmHg sub medicație) variază de la 5,4%<sup>7</sup> în Coreea la 31% în SUA<sup>9</sup>. Hipertensiunea arterială reprezintă deci o problemă majoră de sănătate atât în țările dezvoltate cât și în țările în curs de dezvoltare.

Datele din proiectul MONICA (WHO MONItoring trends and determinants in CARdiovascular diseases)<sup>10</sup> au evidențiat o prevalență semnificativ mai mare a HTA și controlul inadecvat al acesteia în țările Europei de Est, semnalând în același timp diferențe importante socio-culturale între aceste țări.

## PREMISELE STUDIULUI SEPHAR

Până în anul 2005, în România nu dispuneam de date naționale privind prevalența HTA, deoarece studiile epidemiologice erau efectuate în populații selecționate și nu puteau oferi date reprezentative pentru populația întregii țări. Astfel, studii efectuate până în anul 2004 în regiunea de sud-vest a României arată prevalențe variate în funcție de tipul populației selecționate: 45,21% hipertensivi dintre salariații unei întreprinderi (839 subiecți), 69,1% hipertensivi într-o populație activă rurală de etnie rromă, 76,34% hipertensivi într-o populație peste 60 ani (579 indivizi) din mediu rural (date obținute prin amabilitatea dlui profesor Dan Dominic Ionescu). Un alt studiu, efectuat în populația adultă din București (365 subiecți cu vârsta peste 35 ani), relevă o prevalență a HTA în această populație de 31,4%, hipertensiunea fiind controlată la 15% dintre pacienți<sup>11</sup>. Într-o populație și mai strict selecționată (417 adulți cu sindrom metabolic din județul Bihor), HTA a fost prezentă la 27,33%<sup>12</sup>. Cel mai amplu studiu privind prevalența hipertensiunii arteriale și a altor factori de risc cardiovasculari, desfășurat însă tot într-o singură regiune - studiul Urziceni<sup>13</sup> - demonstrează o prevalență a HTA de 32% (studiul a inclus până în prezent 7200 indivizi peste 14 ani din totalul de 15 573 locuitori ai orașului Urziceni).

Absența unor date de prevalență a hipertensiunii arteriale și a altor factori de risc cardiovasculari reprezentative pentru întreaga populație a României, a determinat inițierea în anul 2005 a unui studiu național care a urmărit obținerea acestor parametri. Astfel, în perioada februarie-noiembrie 2005, la inițiativa Grupului de Lucru de Hipertensiune Arterială al Societății Române de Cardiologie, s-a desfășurat studiul SEPHAR - Studiul de Prevalență a Hipertensiunii Arteriale și evaluare a riscului cardiovascular în România.

Studiul SEPHAR este astfel primul studiu epidemiologic din România care s-a bazat pe o eșantionare reprezentativă pentru întreaga populație a țării. Este în același timp primul studiu care a evaluat, concomitent cu hipertensiunea arterială, distribuția în populație a celorlalți factori



de risc cardiovascular: fumatul, dislipidemiile, rezistența la insulină, diabetul zaharat, obezitatea, antecedentele heredo-colaterale și nivelul plasmatic de proteină C reactivă. În paralel, s-a urmărit și obținerea de informații privind modul în care este perceput riscul cardiovascular la noi în țară, în particular gradul de cunoaștere a principalilor factori de risc și a măsurilor concrete de combatere a lor.

## METODOLOGIA STUDIULUI

În acest articol vom prezenta metodologia studiului, urmând ca ulterior să prezentăm rezultatele privind valorile tensiunii arteriale în populația generală, prevalența, conștientizarea, tratamentul și controlul hipertensiunii arteriale, asocierea hipertensiunii arteriale cu alți factori de risc cardiovasculari. Desfășurarea SEPHAR s-a realizat după modelul unui studiu similar din Polonia – NATPOL PLUS – cu scopul de a putea compara rezultatele din cele două țări.

### 1. EȘANTIONAREA

Primul demers în derularea studiului SEPHAR a fost alegerea eșantionului. Selecția subiecților trebuia să respecte principiul ca fiecare persoană din populația adultă a României să aibă aproximativ aceeași șansă da a fi inclusă în studiu, indiferent de dimensiunile locului de reședință, aplicând metoda eșantionării stratificate. Programul de constituire a eșantionului a fost elaborat și aplicat de Compania Mercury Research. Pentru a avea semnificație statistică, în raport cu întreaga populație a țării, dimensiunile eșantionului au fost proiectate pentru minim 2000 cazuri finalizate. Suprafața României a fost împărțită în șapte regiuni plus Bucureștiul - recomandate de Comisia Națională de Statistică, pe baza unor criterii care se compun și din indicatori de sănătate. Cele șapte regiuni

sunt: Regiunea de Sud – Argeș, Dâmbovița, Prahova, Teleorman, Giurgiu, Călărași, Ialomița; Regiunea de Sud -Vest – Dolj, Olt, Vâlcea, Gorj, Mehedinți; Regiunea de Vest – Arad, Timiș, Hunedoara, Caraș-Severin; Regiunea Centrală – Mureș, Harghita, Covasna, Brașov, Alba, Sibiu; Regiunea de Nord – Vest – Satu Mare, Maramureș, Bistrița-Năsăud, Cluj, Bihor, Sălaj; Regiunea de Nord – Est – Suceava, Botoșani, Iași, Neamț, Vaslui, Botoșani; Regiunea de Sud – Est – Vrancea, Galați, Buzău, Brăila, Tulcea, Constanța (Fig. nr. 1). După numărul de locuitori, s-au definit cinci tipuri de localități: București – capitala țării; orașe cu peste 200 000 locuitori; orașe cu 50 000 – 200 000 locuitori; orașe mici, cu mai puțin de 50 000 locuitori și comune și sate. Numărul de localități de o anumită mărime a fost ales direct proporțional cu populația din regiunea respectivă. Pentru fiecare regiune în parte, aceste categorii de localități au reprezentat straturile în care urma să se desfășoare studiul. În mod concret, localitățile de interviu au fost selectate prin randomizare, pe baza unui program computerizat. Structura pe sexe a populației în vârstă  $\geq 18$  ani, din fiecare strat, a fost aflată de la Biroul Central de Statistică, având drept document – sursă recensământul efectuat în anul 2002, iar numărul de bărbați și de femei conferit interviuării, într-un anumit strat, trebuia să respecte, din nou, regula proporționalității.

În mod concret, selectarea subiecților s-a efectuat cu un pas statistic (PAS) calculat după formula:  $PAS = N/n$ , unde N reprezintă numărul total de persoane din localitatea respectivă, iar n corespunde numărului de persoane care trebuia interviu. Punctul de plecare în liste (prima persoană selectată) s-a determinat, pentru fiecare localitate în parte, după formula:  $PUNCT\ DE\ PORNIRE = PAS/2$ ,



Fig. 1: Suprafața României și regiunile recomandate de Comisia Națională de Statistică

unde PAS este pasul statistic mai sus definit. Adresele de intervievare s-au selectat din baza de date a Direcției Generale de Evidență Informatizată a Populației, în care străzile sunt înscrise în ordine alfabetică. Astfel am putut afla că în localitatea "X" se află o persoană de sex masculin sau feminin, în vârstă de "Y" ani, care locuiește la o anumită adresă. De remarcat că, respectând Legea nr. 677/2001 pentru protecția persoanelor cu privire la prelucrarea datelor cu caracter personal și libera circulație a acestora, prin această procedură, nu ajungeam la o persoană cu o identitate precisă, ci la un subiect cu anumite caracteristici demografice. La finalul etapei de eșantionare s-au întocmit listele cu adresele de depistare a subiecților. Luând în considerare dificultățile de a finaliza un caz - indisponibilitatea temporară a persoanei sau refuzul de a participa la acest studiu - am prevăzut un număr dublu de adrese de intervievare pentru fiecare regiune în parte, iar pentru București un număr triplu, întrucât capitala este considerată atipică din punct de vedere statistic (Fig. nr. 2). Astfel, au fost alese 4457 adrese. În raport cu aceste adrese

selectate însă, numai 2143 subiecți au fost găsiți, au consimțit să participe la studiu și au completat chestionarele, finalizându-se 2017 cazuri. Precizăm că s-a considerat drept caz finalizat subiectul care a acceptat să participe la studiu, care a răspuns la chestionar și căruia i s-au recoltat probele de sânge conform protocolului pe care îl vom detalia în continuare. La analiza rezultatelor, semnificația statistică a fost testată cu un interval de confidență de 95%, pentru care eroarea maximă de eșantionare a fost de  $\pm 2,18\%$  la 2017 respondenți.

## 2. DESFĂȘURAREA STUDIULUI

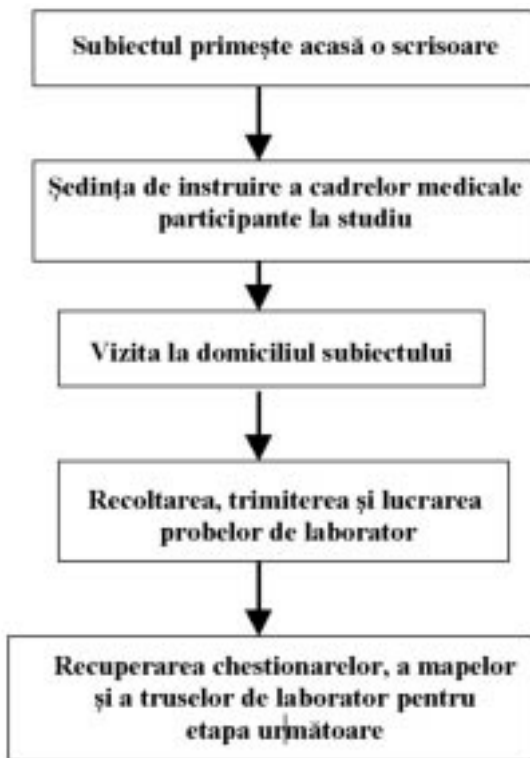
Studiul SEPHAR a avut trei etape de culegere a datelor: februarie-martie 2005, iunie-iulie 2005 și octombrie-noiembrie 2005. Fiecare din cele trei etape de derulare ale studiului au fost precedate, cu aproximativ două săptămâni înainte, de trimiterea prin poștă a unor scrisori de informare a subiecților. În ele se descria modul aleator în care au fost selectați și li se explica în ce constă participarea lor la studiu și importanța datelor pe care dorim să le obținem (Anexa nr. 1).

Regiune	Nr. de adrese selectate	Chestionare completate	Probe de sange recoltate	Nr. cazuri finalizate
Nord - Est	682	332	324	328
Sud - Est	606	297	269	265
Sud	648	321	317	317
Sud - Vest	460	215	213	217
Vest	397	195	200	184
Nord - Vest	554	302	280	253
Centrala	492	257	247	234
Bucuresti	618	224	189	219
<b>Cazuistica</b>	<b>4457</b>	<b>2143 (48%)</b>	<b>2039 (45%)</b>	<b>2017 (45%)</b>

Fig. 2: Rata de participare la studiu - pe fiecare regiune în parte - în raport cu numărul total de adrese selectate pentru intervievare



Anexa 1: Scrisoarea care a fost trimisă la adresele de intervievare înainte de debutul fiecărei etape de studiu



*Fig. 3: Structura etapelor organizatorice*

Studiul s-a realizat cu ajutorul unui grup de medici de familie și de asistenți medicali, selectați după criterii profesionale, care au acceptat să participe benevol la acest proiect. Întrucât aceste echipe nu asigurau în mod obișnuit și asistența medicală primară a subiecților prevăzuți pentru interviu, trebuie să precizăm că au primit recomandarea de a nu interveni terapeutic în raport cu rezultatele chestionarului, cu valorile depistate de tensiune arterială sau cu datele de laborator. În cazul în care s-au decelat rezultate anormale ale probelor de sânge, acestea au fost

comunicate persoanelor în cauză care, la rândul lor, urmau să le aducă la cunoștință medicilor de familie în a căror evidență se aflau. În figura 3 sunt sintetizate principalele componente ale fiecărei etape de studiu.

Etapele propriu-zise au debutat cu întâlniri de instruire a personalului, organizate în București, Craiova, Cluj-Napoca, Timișoara, Iași și Brașov. Instrucțiunile au insistat pe modul de completare a chestionarului, pe modul de măsurare a TA și de recoltare a analizelor. S-au alocat un număr mediu de 40 adrese pentru fiecare asistentă medicală. Recomandările au fost ferme în ceea ce privește respectarea listei de adrese de interviu. În cazul în care subiectul de la o anumită adresă nu ar fi fost disponibil s-a insistat să se treacă la adresa imediat următoare și să nu se includă alte persoane decât cele alese prin procedeul de eșantionare stratificată. În aceeași ședință au fost furnizate listele cu localitățile și adresele de interviu, precizate pentru fiecare asistentă medicală în parte, s-a stabilit intervalul de timp pentru efectuarea vizitelor la domiciliu și zilele de recoltare a probelor de laborator. Au fost rezervate, în general, două zile de recoltare și transportare a probelor de sânge, pentru fiecare etapă organizatorică în parte. Traseele au fost concepute în prealabil, ca să permită transportatorului specializat - Teen Trans - ridicarea probelor din mai multe localități, în aceeași zi, și parcurgerea distanțelor în timp util până la laboratorul central, astfel încât determinările de laborator să se poată efectua în maxim 24 de ore de la recoltarea lor. Tot la momentul training-ului s-au furnizat materialele de studiu - o mapă și trusa de laborator (figura 4). În mapă s-au aflat: legitimația de identificare a asistentei medicale, formularul de consimțământ scris, prin care subiectul acceptă participarea sa la studiu, chestionarul, aparatul de măsurare a tensiunii arteriale - OMRON M5-I, centimetrul pentru măsurarea circumferinței abdominale și a circumferinței brațului și un cântar electronic TEFAL. În trusa de laborator s-au aflat:



*Fig. 4: Materialele de studiu*

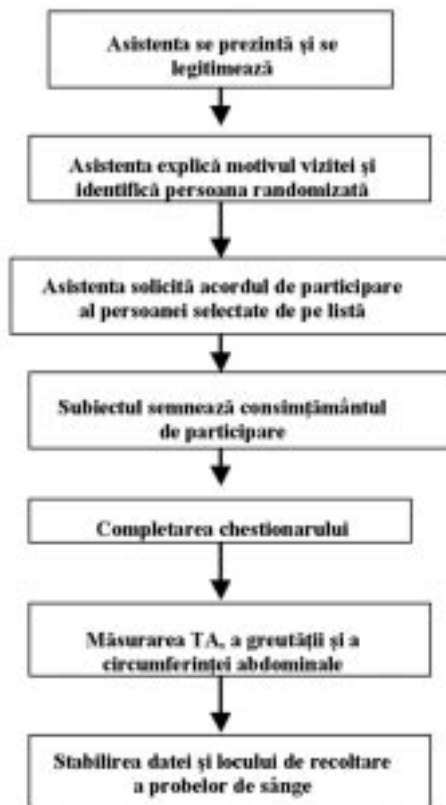


Fig.5: Modul de desfășurare a vizitei la domiciliu

- o 1 sistem de recoltare tip S - monovette, 7,5 ml, serum gel, pentru determinarea filmului lipidic și al proteinei C reactive;
- o 1 sistem de recoltare tip S - monovette, 2,5 ml, fluo-ride, pentru determinarea glucozei;
- o 1 ac tip S - monovette, 216x11/2 ", de unică folosință;
- o 1 stativ;
- o 2 recipiente cu lichid pentru răcire;
- o mănuși de latex de unică folosință;
- o formularul de expediere

Sistemele de recoltare și acele au fost producție SARST-EDT.

Menționăm că eprubetele erau marcate cu etichete pe care figura un cod de zonă, unul de asistentă și casetele pe care urmau să fie completate datele de identificare ale persoanei la care se recolta proba (numele, prenumele și data de naștere a pacientului).

Ședințele de instruire a personalului au fost urmate de vizite la adresele de interviu (figura 5). La începutul vizitei, asistenta medicală trebuia să se prezinte și să se legitimeze, după care explica motivul vizitei sale la respectivul domiciliu și identifica persoana randomizată. Acestei persoane i se solicita acceptul de participare la SEPHAR și semnarea consimțământului în acest sens. Numai după semnarea consimțământului a fost permisă completarea chestionarului, efectuarea măsurătorilor și

programarea recoltării probelor de sânge. Nu vom detalia chestionarul, dar menționăm că el a fost structurat pe date demografice (vârstă, sex, studii etc), pe un grup de 40 de întrebări și încă unul de 7 întrebări suplimentare, destinate strict persoanelor de sex feminin, vizând menopauza și eventualul tratament de substituție hormonală. Răspunsurile la cele 40 de întrebări din chestionar au vizat identificarea acelor factori de risc care reies din anamneză - istoric de risc cardiovascular ereditar, hipertensiune arterială, fumat sau diabet zaharat, aprecierea nivelului de percepție a riscului cardiovascular și a riscului pe care îl implică hipertensiunea arterială în particular, a complianței la tratament - în cazul hipertensivilor cunoscuți și a măsurilor pe care le aplică, prin modul de viață, pentru reducerea complicațiilor cardiovasculare.

Un moment important al vizitei la domiciliu a fost rezervat măsurării tensiunii arteriale (TA). Aparatul cu care s-au determinat valorile de TA a fost un tensiometru oscilometric cu dispozitiv automat, model OMRON M5-I, omologat la nivel european, prevăzut cu manșete de trei dimensiuni: XL - pentru circumferințe de braț mai mari de 32 cm; uzuale, pentru braț de 22-32 cm și S - pentru circumferințe sub 22 cm. Condițiile de măsurare a TA au respectat recomandările Societății Europene de Hipertensiune Arterială - pacientul în poziție șezândă, cu manșeta la nivelul inimii<sup>14</sup>. Înainte de măsurarea efectivă a TA s-a determinat circumferința brațului, pentru alegerea corectă a manșetei. S-a indicat efectuarea a trei măsurători de tensiune arterială, la interval de 2 minute una de alta, inițial la ambele brațe, succesiv, la brațul drept și, respectiv, la cel stâng<sup>14,15</sup>. La dreptaci sau la cei cu o diferență semnificativă în favoarea brațului drept (10mmHg) măsurătorile urmau să se repete numai la brațul drept; la cei cu o diferență semnificativă în favoarea brațului stâng s-a admis repetarea măsurătorilor numai pe partea stângă, iar la stângaci măsurătorile trebuiau reluate pe ambele brațe. În analiza statistică a datelor s-a ținut cont de valorile determinate la ultimile două măsurători ale unei vizite. Dacă valoarea măsurătorilor la prima vizită, la oricare din brațe, indica o tensiune arterială ridicată (TA sistolică  $\geq 140$  mmHg și/sau TA diastolică  $\geq 90$  mmHg) iar persoana investigată afirma că medicul de familie nu a constatat vreodată hipertensiune sau se știa cu valori anormale de TA, dar nu s-a tratat în ultimile două săptămâni sau nu s-a tratat niciodată, atunci asistenta trebuia să revină la încă două vizite, la interval de cel puțin o zi, și să repete la fiecare vizită câte trei măsurători.

După măsurarea TA, s-a efectuat măsurarea înălțimii, cântărirea pacientului (pacient îmbrăcat sumar și fără încălțăminte) cu un cântar electronic TEFAL, tipul 79 442, care asigură o măsurare exactă a greutății corporale, cu o abatere de maxim 0,1 kg, urmată de măsurarea circumferinței abdominale, la nivelul creștelor iliace. Am obținut astfel informații care permit decelarea obezității după două criterii

- indexul de masă corporală și circumferința abdominală. Recoltarea probelor de sânge s-a efectuat în zilele prestabilite, pentru a organiza în mod optim preluarea și transportul către laboratorul central - BIOS DIAGNOSTIC, laborator care este certificat ISO 17 025/2004 și ISO 9001 și are control extern de calitate QCS II (Roche Diagnostics, Germania). În marea majoritate a cazurilor recoltările s-au efectuat la dispensarul medical și, foarte rar, la domiciliul persoanei dacă aceasta era în imposibilitate de deplasare. Subiecții au fost instruiți să nu consume nici un aliment sau băutură îndulcită cu cel puțin 12h înainte de recoltarea sângelui. Cu 24h înainte de ziua prevăzută a recoltării recipientii cu lichid pentru răcire au fost plasați la congelator. În ziua recoltării, recipientii de răcire extrași din congelator, au fost introduși în trusele de transport. La momentul recoltării, asistenta medicală trebuia să verifice datele de identificare a persoanei, să le înscrie în etichetele aplicate pe eprubetele din trusă și în formularul de însoțire a transportului. La instructaj s-a insistat asupra obligativității ca recoltarea probelor de sânge să respecte regulile de asepsie, asistentele să poarte mănuși de latex de unică folosință, iar timpul de compresie cu garoul să fie cât mai scurt posibil. Eprubetele cu sângele recoltat au fost transportate în maximum 24h la laboratorul central, unde au fost determinate din ser: glicemia, colesterolul total, HDL-colesterolul, trigliceridele și proteina C reactivă înalt sensibilă. S-au calculat valorile de LDL-colesterol prin formula lui Friedewald și rezistența la insulină din raportul TGL/HDL - colesterol.

După încheierea fiecărei etape, chestionarele completate și datele de laborator au fost transmise, pentru analiză, centrului de statistică. În partea a doua vor fi prezentate rezultatele studiului SEPHAR care sperăm să contribuie la realizarea unor programe de sănătate, pe termen lung, privind reducerea riscului cardiovascular în România.

## **BIBLIOGRAFIE**

1. Yusuf S, Reddy S, Ounpuus S, Anad S. Global burden of cardiovascular diseases, part I: general consideration, the epidemiologic transition, risk factors and impact of urbanization. *Circulation* 2001; 104:2746-2753

2. Cardiovascular Diseases in Europe 2004 - Results from the Euro Heart Survey programme and national registries - [www.escardio.org](http://www.escardio.org)
3. European Cardiovascular Disease Statistics. British Heart Foundation: London; 2000.
4. Kannel WB, Schwartz MJ, McMamara PM. Blood Pressure and Risk of Coronary Heart Disease: Framingham Study. *Diseases of the Chest* 1969;56:43-52
5. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2: Short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-838
6. Alwan A, Maclean D, Mandil A. Assessment of National Capacity for Noncommunicable Disease Prevention and Control. The report of a global survey 2001. WHO/MNC/ 01.2. Geneva: WHO, 2001
7. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton P, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *Journal of Hypertension* 2004;22:11-19
8. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in six European countries, Canada and United States. *JAMA* 289;2363-2369;2003
9. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the United States 1988-2000. *JAMA* 290;199-206,2003
10. Strasser T. Hypertension: the East European experience. *Am J Hypertens* 1998;11:756-758
11. Gingină C, Popescu B, Șerban M et al. The prevalence of hypertension and left ventricular hypertrophy in a Romanian population. A clinical - echocardiographic study. *J Hypertension*, vol 22, suppl 2, June 2004, S307
12. Babeș K. Hiperinsulinismul, hipertensiunea arterială esențială și cardiopatia ischemică. Teză de doctorat. UMF "Carol Davila", 2003
13. Apetrei E. - Studiul Urziceni
14. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension*, 2003;21:1011-1053.
15. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR - The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.

# EXTRASISTOLELE ATRIALE POT FI REVELATOARE DE INFARCT ATRIAL?

Radu Grigore, Cristina Şuţescu

*Spitalul de Urgenţă „Sf. Apostol Andrei” Galaţi; Centrul de diagnostic „N. Creţulescu” Bucureşti*

## Rezumat

Infarctul atrial este rar diagnosticat și uneori din întâmplare. Infarctul atrial poate fi suspectat în special în contextul infarctului miocardic acut ventricular cu aritmii supraventriculare și sugerat pe electrocardiogramă de modificări ale repolarizării atriale. Prezentăm o observație clinică și electrocardiografică. La o femeie de 83 ani, la debutul unui infarct miocardic acut anteroseptal, electrocardiograma a arătat supradenivelarea repolarizării atriale cu 0,3-0,5 mm în DI, aVL și V<sub>3</sub>-V<sub>6</sub>; aspectul este sugestiv pentru infarctul atrial. Extrasistolele atriale cu aspect de QR în DII, DIII, aVF și de QS în V<sub>1</sub>-V<sub>6</sub> ar putea fi revelatoare de infarct atrial. Evoluția clinică a fost bună, cu normalizarea electrocardiogramei.

*Cuvinte cheie:* infarct miocardic ventricular acut, infarct atrial, aritmii supraventriculare, extrasistole atriale cu unde q (Q).

## Abstract

The diagnosis of atrial infarction is infrequent and in some cases fortuitous. Atrial infarction may be suspected especially in the context of concomitant acute ventricular myocardial infarction by supraventricular arrhythmias and can be electrocardiographically suggested by changes of atrial repolarization. We present a clinical and electrocardiographically observation. At a female of 83 years old at the onset of acute anteroseptal myocardial infarction the, electrocardiogram exhibits the elevation of atrial repolarization of 0,3-0,5 mm in I, aVL and V<sub>3</sub>-V<sub>6</sub>; the aspect is suggestive for atrial infarction. The atrial extrasystoles with aspect of qR in II, III, aVF and of QS in V<sub>1</sub>-V<sub>6</sub> could be revealing of atrial infarction. The clinical evolution was good as well as a normalization of electrocardiogram.

*Key words:* acute ventricular myocardial infarction, atrial infarction, supraventricular arrhythmias, atrial extrasystoles with q (Q) waves.

## INTRODUCERE

Infarctul miocardic atrial (IA) izolat, dar de cele mai multe ori asociat infarctului miocardic (IM) ventricular a fost diagnosticat electrocardiografic și confirmat anatomopatologic. IA este mai rar decât IM ventricular. Presiunea sângelui mai redusă în atriile decât în ventriculi și irigarea suplimentară a miocardului atrial direct din cavitățile atriale protejează atriile de necroză. Când IA este asociat unui IM ventricular acesta domină clinic și electrocardiografic în evaluarea cazurilor, ceea ce distrage atenția asupra unui IA asociat, posibil. Ca urmare IA este puțin studiat. Adesea IA este o entitate clinică puțin cunoscută<sup>1,2</sup>, semnele electrocardiografice sunt neglijate deși consecințele clinice sunt importante: aritmii supraventriculare, insuficiență cardiacă, tromboembolism, ruptura cordului<sup>3</sup>. Diagnosticul electrocardiografic este dificil<sup>4,6</sup>. Totuși ECG este instrumentul principal de diagnostic antemortem<sup>2,5</sup>. Pentru diagnosticul electrocardiografic majoritatea autorilor se referă la criteriile propuse de LIU<sup>1,3,2,6,7,8</sup>. Criterii majore:

1. supradenivelarea segmentului PTa > 0,5 mm în V<sub>5</sub>-V<sub>6</sub> cu subdenivelare reciprocă în V<sub>1</sub>-V<sub>2</sub>;
2. supradenivelarea segmentului PTa > 0,5 mm în DI cu subdenivelare reciprocă în DII și DIII;

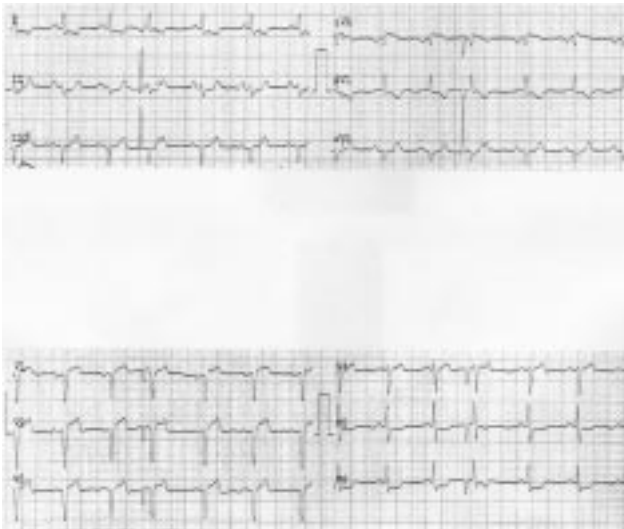
3. subdenivelarea segmentului PTa > 1,5 mm în conducerea precordiale și cu 1,2 mm în DI, DII și DIII asociate cu orice aritmie atrială.

Criterii minore: anomalii ale undei P în formă de M, W, neregularități, croșetări.

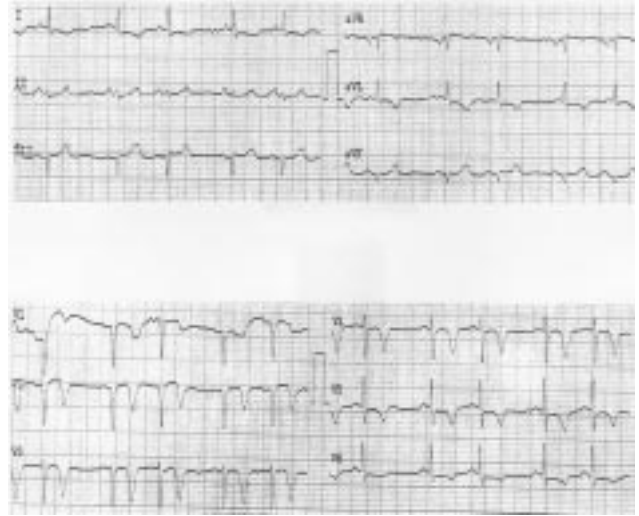
## PREZENTARE DE CAZ

O femeie de 83 ani are dureri retrosternale spontane de 4-5 ore, sugestive pentru angină pectorală instabilă. ECG (Fig.1) a înregistrat necroză- leziune anteroseptală, ischemie laterală. Sunt prezente extrasistole atriale; depolarizarea acestora este cu aspect de QR în DII, DIII, aVF și cu aspect de QS în V<sub>1</sub>-V<sub>6</sub>. Depolarizarea și repolarizarea ventriculară indusă la aceste extrasistole atriale este identică cu a ritmului sinusal în toate cele 12 conduceri de suprafață în ritm sinusal. De remarcat supradenivelarea repolarizării atriale cu 0,3-0,5 mm în DI, aVL și V<sub>3</sub>-V<sub>6</sub>. La 0,30 sec de la debutul acestor extrasistole, pe repolarizarea ventriculară indusă de extrasistole atriale sunt extrasistole atriale blocate, cu altă morfologie. ECG repetată după 30 min (Fig.2) confirmă IM acut anteroseptal în evoluție și extrasistole atriale cu alt centru ectopic; se menține supradenivelarea repolarizării atriale în DI, aVL și V<sub>4</sub>-V<sub>6</sub>.

**Adresa de corespondență: Radu GRIGORE Str. Domnească, nr. 15, apt. 26 Galați, Cod 800008**



**Fig. 1** ECG din 08.11.2003. Ritm sinus 96/min ,  $\hat{A}QRS-30\%$ . Extrasistole atriale cu aspect de qR în DII, DIII și aVF și de QS în V1-V6. PR(Q) extrasistolic 0.13 sec. Extrasistole atriale blocate. Supradenivelarea repolarizării atriale cu 0.3-0.5 mm în DI, aVL și V<sub>3</sub>-V<sub>6</sub>. Necroză- leziune anteroseptală. Ischemie laterală.



**Fig. 2** ECG din 08.11.2003, repetată după 30 min. Ritm sinus 72/min ,  $\hat{A}QRS-30\%$ . Extrasistole atriale bigeminate. Necroză- leziune anteroseptală. Ischemie laterală. (Infarct miocardic acut cu undă Q). Undele T negative se extind și în DI, aVL și V<sub>4</sub>-V<sub>6</sub> (Infarct miocardic acut non Q apical și lateral). Se menține supradenivelarea repolarizării atriale în DI, aVL și V<sub>4</sub>-V<sub>6</sub>.

Undele T se negativează evident în V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub>; negativarea cu adâncime de 3-5mm se extinde și în V<sub>4</sub>-V<sub>6</sub>. Aspectul electrocardiografic al ventriculogramei este de IM acut anteroseptal cu undă Q și IM acut non Q apical și lateral. Discuții: În cazul prezentat, în contextul unui IM acut ventricular, ne-au atras atenția extrasistolele atriale cu unde q(Q) atriale. Observația ulterioară a supradenivelării repolarizării atriale în DI, aVL și V<sub>3</sub>-V<sub>6</sub> și a undelor P crestate în DI, DII și aVL au fost sugestive pentru IA.

Modificările undelor P sunt minore și nespecifice pentru diagnosticul de IA; ele pot fi induse și de tulburări de conducere intraatriale<sup>9,10</sup>. Prin analogie cu undele Q din IM ventricular FRENDLICH, SANDERS (citați de<sup>8</sup>) și alți autori<sup>11</sup> au descris Q atrial (Qa) dar valoarea reală a Qa nu a fost precizată<sup>8</sup>. În cazul prezentat, pe ECG de la debutul IM acut, în DI, DII și aVL undele P încep cu o mică creștătură negativă. Deși modificările undelor P sunt criterii minore pentru diagnosticul de IA, într-un studiu pe 277 de cazuri, autorii au găsit frecvența criteriilor minore ceva mai crescută, de 6,9%, decât a criteriilor majore de 5,4%<sup>2</sup>; în alt studiu pe 290 de cazuri cu IM acut ventricular din șapte criterii sugestive pentru IA concomitent, numai trei pot fi detectate la un număr apreciabil de pacienți, unul din cele trei criterii fiind modificările undelor P<sup>12</sup>.

Modificările repolarizării atriale (PTa) au semnificația de curent de leziune<sup>4,8</sup> și sunt un indicator indubitabil pentru diagnosticul de IA<sup>8</sup>. LIU a propus modificările repolarizării atriale drept criteriu major pentru diagnosticul de IA. Timpul de revenire la normal a repolarizării atriale nu este

cunoscut deși s-a observat normalizarea segmentului PR pe perioada spitalizării<sup>2</sup>; aceiași autori subliniază opinia lui JAMES, care a observat modificări precoce de repolarizare atrială, înaintea altor modificări electrocardiografice și care dispar în câteva ore. În cazuri rare segmentul PTa nu revine la linia izoelectrică<sup>5</sup>. Totuși evaluarea repolarizării atriale este dificilă. Peretele atrial fiind subțire ECG este cu voltaj mic<sup>4,1</sup>; în plus, repolarizarea atrială este umbră de suprapunerea depolarizării ventriculare și începutul segmentului ST al repolarizării ventriculare. Modificările repolarizării atriale în IA sunt mai bine vizibile în blocurile atrioventriculare când acestea nu sunt mascate de activitatea electrică ventriculară<sup>4,3,6</sup>. Înregistrarea intraatrială oferă mai multă acuratețe dar nu este o investigație uzuală pentru diagnosticul IA<sup>8</sup>. Din 59 de cazuri cu IM ventricular acut pe ECG standard la 17(29%) au fost găsite anomalii atriale și la 29 cazuri(44.07%) anomalii prin înregistrări intraatriale drepte<sup>7</sup>. Ecografia esofagiană este posibilă și de folos, dar nu este obișnuită în faza acută a IM<sup>2</sup>. Aspectele electrocardiografice de IA pot să sugereze existența unui IM acut ventricular și care nu este vizibil de ECG, cum adesea se întâmplă în IM ventricular mascat de blocul de ram stâng<sup>5</sup>. În cazul prezentat, segmentul PTa este supradenivelat cu 0,3-0,5 mm în DI, aVL și V<sub>3</sub>-V<sub>6</sub> fără imagine reciprocă în DII, DIII și V1-V2. Aceste modificări sunt relativ diferite de criteriile propuse de LIU, dar nu au preexistat (Fig.3), au apărut o dată cu IM ventricular acut, s-au normalizat în evoluție (Fig.4) și de aceea pot fi sugestive pentru IA.

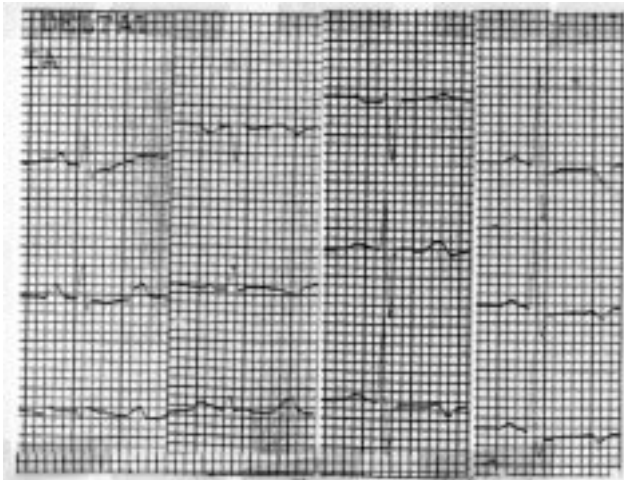


Fig. 3 ECG din 02.02.2003 cu 10 luni înaintea infarctului miocardic acut ; repolarizare atrială normală, ischemie subepicardică apicală și laterală

Frecvența IA izolat a fost găsită de VENTURA (citată de 3) la necropsii în 3,5% din cazuri. Asocierea IA cu IM ventricular este adesea dificil de estimat și de aceea prezentarea în cifre este foarte variabilă, 3%-15%<sup>11</sup>. De asemenea, în literatura engleză WARTMAN; PASTERNAK, pe studii anatomopatologice, raportează o frecvență foarte variabilă a IA asociat, între 7%-42% în cazurile de IM ventricular<sup>6</sup>. Alți autori, anatomopatologic, au găsit în 400 cazuri de IM ventricular acut și cicatrizat, 46 cu IA (11,5%) din care 28% concomitent cu IM ventricular posterior<sup>13</sup>.

Localizarea IA în atriul drept este de cinci ori mai frecventă decât în atriul stâng; pentru că în atriul stâng sângele fiind mai bine oxigenat, acesta este mai bine protejat de ischemie<sup>3</sup>. ECG nu este un bun indicator pentru localizarea IA în atriul drept sau stâng<sup>3</sup>. În IM ventricular inferior supradenivelarea repolarizării atriale în DII și DIII a fost sugestivă de IA drept și confirmat anatomic<sup>4</sup>. Deviația axială la dreapta a undei P în ritm sinusal a fost atribuită IA stâng<sup>11</sup>. În IA asociat IM ventricular anomaliile complexelor atriale au fost mai frecvente în IM ventricular inferior de 42%, în IM anteroseptal de 29% și numai de 9% în IM anterior<sup>7</sup>. Supradenivelarea segmentului PTa însoțește IA stâng și subdenivelarea segmentului PTa însoțește IA drept<sup>14</sup>. În cazul prezentat, supradenivelarea repolarizării atriale în DI, aVL și V<sub>3</sub>-V<sub>6</sub> simultană cu IM ventricular acut anteroseptal cu undă Q cu extindere apicală și laterală non Q, ar putea fi suspectă de IA stâng.

Aritmiile supraventriculare<sup>7</sup>, care apar și dispar rapid<sup>5,8</sup> și în special fibrilația atrială, în evoluția unui IM ventricular, atenționează asupra unui IA asociat<sup>10,11,8</sup>. Autorii care au studiat relația dintre semnele electrocardiografice de IA și aritmiile supraventriculare au găsit că acestea în 53,3% însoțesc criteriile majore de IA și în 31,6% însoțesc criteri-

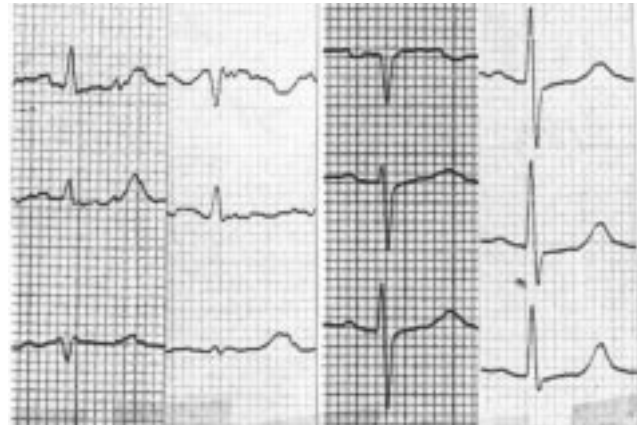


Fig. 4 ECG din 14.02.2004 la 4 luni de la infarctul miocardic acut, normalizată; fără modificări ale repolarizării atriale și dispariția undei Q de necroză.

ile minore de IA<sup>2</sup>; aceiași autori au subliniat frecvența aritmiilor atriale de 70% raportate de GARDIN în IA, în timp ce CUSHING semnaleză doar 20% aritmii atriale în IM ventricular. Nu toate cazurile de IA se însoțesc de aritmii. În 59 cazuri de IA asociate IM ventricular, 38% au fost cu aritmii și 11% fără<sup>7</sup>. În cazul prezentat sunt extrasistole atriale care induc o depolarizare și repolarizare ventriculară în cele 12 conducători de suprafață identică cu aspectele electrice ventriculare din ritmul sinusal; nici un artefact nu ar fi reprodus aceste aspecte electrice ventriculare identice. Sunt reproduse chiar și undele P blocate pe repolarizarea complexelor ventriculare induse de aceste extrasistole atriale. Nu sunt extrasistole nodale superioare cu unde P negative deoarece intervalul PR al acestor extrasistole nu este sub 0.12 sec (chiar puțin peste 0.12 sec așa cum poate fi mai bine apreciat în aVF și V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub>) și nici unda P nu este pozitivă în aVR. Undele P a acestor extrasistole au o morfologie cu totul particulară: aspect de qR în DII, DIII și aVF și de QS în V<sub>1</sub>-V<sub>6</sub>. Prin analogie cu extrasistolele ventriculare revelatoare de IM ventricular cu undă Q, se poate atribui acestor extrasistole cu aspect de qR și de QS, semnificația de a fi revelatoare de IA. Extrasistolele atriale cu unde P negative în DI pot fi din atriul stâng<sup>15</sup>. Aceste extrasistole atriale sunt urmate la 0,30 sec de extrasistole atriale blocate, care cad pe repolarizarea ventriculară a extrasistolelor precedente și cu altă morfologie; dacă succesiunea lor nu s-ar fi întrerupt era posibilă înscrierea unei tahicardii atriale cu o frecvență de 200/min. ECG înregistrată după 30 min este cu extrasistole atriale cu altă morfologie, cu unde P asemănătoare celor din ritm sinusal. Aspectul de hipertrofie (dilație) atrială dreaptă a extrasistolelor atriale în DII, DIII și aVF semnifică o tulburare de conducere intraatrială dreaptă tranzitorie și poate să nu aibă nici o legătură cu ipoteza de IA stâng.



Angina pectorală cu 2-3 ani înainte și ischemia subepi-cardică înregistrată cu 10 luni (fig. 3) înaintea acestui episod coronarian acut reflectă existența precondiționării ischemice și explică în parte o bună evoluție clinică, normalizarea ECG inclusiv dispariția undei Q de necroză cât și după un an, relații ecocardiografice normale. Nu s-a administrat tratament trombolitic.

Sublinieri: Supradenivelarea repolarizării atriale și aritmiile supraventriculare la debutul unui IM ventricular pot fi un indicator de IA concomitent. Aspectul de q(Q) al depolarizării atriale extrasistolice poate fi revelator de infarct atrial asociat.

### **BIBLIOGRAFIE**

1. MENDES R., EVORA P. Atrial infarction is a unique and often unrecognized clinical entity. *Arq. Bras. Cardiol.* 1999, 72 (3): 338-42
2. NIELSEN E., ANDERSEN H., GRAM-HANSEN P., SORENSEN T., KLAUSEN C. The relationship between ECG signs of atrial infarction and the development of supraventricular arrhythmias in patients with acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 1992; 123(1): 69-72
3. NEVEN K., CRUNS H., GORGELS A. Atrial infarction. *J. Cardiovasc. Electrophys.*, 2003; 14(3): 306-08.
4. FLOWERS N., HORAN L, Atrial infarction. *Diseases of the chest* 1966; 49(6): 638-40
5. LAZAR E., GOLDBERGER J., PELED H., SHERMAN M., FRISHMAN W., Atrial infarction. *Diagnosis and management.* *Am. Heart J.* 1988; 4 (116):1058-1063
6. REISIN L., BLAER Y., KHALAMEIZER V., JAFARI J. Atrial infarction: A clinical and electrocardiographic case report. *Heart & Lung* 1997; 2(26): 128-30
7. SIVERTSSEN E., NOEL B., BAY G., JORGENSEN L. Electrocardiographic Atrial Complex and Acute Atrial Myocardial Infarction. *Am. J. Cardiol.* 1973; 31: 450-6
8. Van DURME J., BOSSAERT L., VERMEIRE P., PANNIER R. L'électrocardiogramme intra-auriculaire dans le diagnostic de l'infarctus de l'oreillette. *Arch. Mal du Cour* 1972; 65(7):885-89
9. CRISTAL N., PETERBURG I., INBAR-YANAI I., Atrial infarction leading to rupture. *Brit. Heart J.* 1979; 41(3):350-3. (Abstract).
10. THEODORESCU B., MIHAIL A., POPESCU P., CUNESCU V. Insuficiența coronariană. Editura Academiei R.S.R București, 1968, 205-222
11. TRICOT R., VALERE E., VISSUZAIN Ch. Infarctus auriculaire massif. *Ann. Cardiol. Angeiol.* 1972; 21(3) : 291-6
12. CRISTENSEN H., NIELSEN E., FALSTIE-JENSEN N., SCHMIDT B. Interobserver variation in interpretation of electrocardiographic signs of atrial infarction *Clin. Cardiol* 1993; 16(8):603-6 (Abstract).
13. CHIDA K., OHKAWA S., KUBOKI K. și col. A clinical pathologic study of atrial infarction complicating left ventricular posterior myocardial infarction. *Journal Cardiol.* 1992; 22 (11): 1-10. (Abstract).
14. ZAGREANU I. Electrocardiografie clinică. Editura Dacia, Cluj, 1978, 87-104
15. DUDEA C. Electrocardiografie. Editura Medicală. București, 1981, 594;717-733;741-749

## TRANSPOZIȚIE CORECTATĂ DE MARI VASE – COMPLICAȚIILE ETAPEI ADULTE

M. Marin Țârlea, Coman I.M., Ghionea M., Păun Adriana

Numărul pacienților cu boli cardiace congenitale care ating vârsta adultă este în continuă creștere. Proveniența lor este multiplă: bolnavi cu malformații diagnosticate la naștere sau în copilărie, corectate sau parțial corectate chirurgical, bolnavi cu malformații congenitale diagnosticate la naștere/în copilărie dar necorectate din diverse motive, malformații nediagnosticate până la vârsta adultă. Ca adulți, acești pacienți dezvoltă adesea o patologie specifică cu particularități ce merită cunoscute. Cazul pe care îl prezentăm a fost diagnosticat în copilărie și corectat chirurgical incomplet, diagnosticul complet fiind pus după vârsta de 50 de ani.

Pacientul M.S., 57 ani, activ profesional, a fost internat pentru scăderea progresivă a toleranței la efort.

Din antecedentele personale reținem: la 17 ani se evidențiază un defect septal atrial tip ostium secundum (DSA OS) și o stenoză valvulară de arteră pulmonară. Aceste defecte au fost corectate chirurgical la momentul respectiv: DSA prin petec de pericard iar stenoza de arteră pulmonară prin angioplastie. Nu deținem date hemodinamice înainte și după intervenție, diagnosticul malformațiilor cardiace fiind stabilit cu mijloacele caracteristice perioadei respective (clinica, ECG, RX), ale căror înregistrări nu s-au păs-

trat. Ulterior pacientul a dus o viață normală și s-a încadrat într-o profesiune solicitantă – pompier.

La 40 de ani după intervenție devine simptomatic: dispnee progresivă la eforturi mari-medii, cu debut cu 3 ani în urmă, fără angină.

**Obiectiv:** pacient normostatural, normoponderal, fără cianoză. Aria matității cardiace este normală, fără deformări toracice, zgomotele cordului bine bătute, Zg. 2 moderat accentuat parasternal sp. II-III bilateral, unic, fără dedublare paradoxală. Suflu sistolic gr. II sp. IV- parasternal stg., neinfluențat de ciclul respirator. Suflu diastolic fin aspirativ, sp. II-III parasternal stg. Electrocardiograma de repaus arată ritm sinusal 75/min, ax electric 90°, q V1 și QS V2, BAV gr. I (PR 0.28ms), BRD cu modificări secundare de fază terminală.

Rx pulmonar: torace normal conformat, indice CT 0.45, cord ușor globulos, cu bombarea moderată a arcului inferior drept, arcului mijlociu și inferior stâng, cu apex ascensionat supradiaphragmatic. Pedicul vascular de aspect aparent normal. Fără semne de încărcare pulmonară de debit.

Ecocardiografia transtoracică 2 D a evidențiat aspectul tipic de discordanță atrioventriculară și ventriculoarterială cu ventricul anatomic drept (trabeculat, inserție joasă a



Fig. 1. Electrocardiograma de repaus: lipsa undelor R anteroseptal, BAV gr. I și BRD



Fig 2. Rx toracopulmonară posteroanterioară

Adresa de corespondență: Dr. M. Marin Țârlea, Institutul de Boli Cardiovasculare, „Prof. Dr. C.C.Iliescu“, Șos. Fundeni 258, sector 2, București, Tel. +40213180700

valvei tricuspide) în poziție sistemică și ventricul cu morfologie de VS (lis, cu valvă bicuspidă asociată) deservind circulația pulmonară

Modificările descrise au condus la precizarea diagnosticului de transpoziție de vase mari, corectată congenital (TMVCC). La ex. Doppler regurgitare atrioventriculară sistemică (valva tricuspidă) semnificativă hemodinamic. Presiunea sistolică maximă în artera pulmonară: 45 mmHg, medie 30 mmHg

Revăzând traseele ECG se remarcă atât elemente tipice pentru TMVCC precum BAV Gr. I și lipsa undele R în derivațiile precordiale anterioare dar și elemente atipice: BRD. Aspectul Rx în forma tipică a TMVCC presupune bombarea arcului mijlociu stg. datorat aortei și pedicul vascular îngust, "lipsa" butonului aortic.

Lipsa diagnosticului mai precoce a fost explicabilă prin lipsa acuzelor și în oarecare măsură prin aspectul atipic al ECG și RX, dar nu e neobișnuită, fiind raportată până la 15% din cazuri pe statistici ale unor instituții prestigioase<sup>(2)</sup>.

TMVCC e o anomalie rar întâlnită (1% din totalul cardiopatiilor congenitale) dar cu supraviețuire în proporție mare la vârsta adultă. Prezența de leziuni asociate e mai degrabă regula și nu excepția: 70-75% din cazuri asociază DSV și/sau stenoză pulmonară – valvulară sau subvalvulară - în timp ce o comunicare interatrială se semnalează mult mai rar. La pacienții cu leziuni asociate acestea sunt cele care determină în mare măsură prognosticul<sup>(1)</sup>. De obicei, dacă au semnificație hemodinamică, aceste leziuni beneficiază de corecția chirurgicală sau intervențională în copilărie. Pacientul nostru s-a operat la 17 ani - întârzierea e explicabilă ținând cont de etapa istorică pe care o parcurgea în acel moment chirurgia cardiovasculară. Nu avem date suplimentare asupra intervenției dar aspectul actual certifică lipsa unor comunicări/stenoze reziduale. Evoluția naturală

a pacienților cu TMVCC izolată sau a celor cu leziuni asociate corectate la timp (cum e și cazul pacientului nostru) e cunoscută din urmărirea unor cohorte semnificative: supraviețuirea e posibilă până după 70 de ani dar peste 2/3 din bolnavi devin simptomatici (clasa funcțională II sau mai mare) în deceniul 6 de viață<sup>(3)</sup> prin suprasolicitarea cronică a ventriculului morfologic drept în poziție sistemică. Dezvoltarea unei regurgități medii-mari prin anomalii ale valvei atrioventriculare sistemice (morfologic tricuspide) e deseori prezentă contribuind semnificativ la apariția insuficienței cardiace.<sup>(7)</sup> Se apreciază că aproape 75% din TMVCC au anomalii intrinseci ale cuspelor, de la forme minore la forme Ebstein-like<sup>(4)</sup> La vârste mai înaintate apar tulburări de conducere atrioventriculare până la BAV gr. III (1). Acestea constituie și una din complicațiile chirurgiei pe un cord cu TMVCC - circa 25% din cazuri necesitând cardiostimulare postoperatorie. De asemenea au fost descrise și anomalii ale microcirculației coronariene cu scăderea rezervei coronariene și microinfarcte<sup>(8)</sup>

Datele clinice și paraclinice menționate anterior ne-au făcut să considerăm reapariția dispneei la pacientul nostru ca fiind secundară creșterii presiunii în capilarul pulmonar prin regurgitare sistemică semnificativă. Apariția regurgității atrioventriculare sistemice se constată relativ precoce (30% la 3 ani după corecția leziunilor asociate) dar pacienții rămân adesea în clasa funcțională I pentru o lungă perioadă. Regurgitarea valvulară sistemică menționată ar putea fi atribuită atât unei anomalii intrinseci a valvei cât și cedării ventricolului sistemic. Nu se poate exclude nici contribuția deficitelor de perfuzie coronariană a ventriculului sistemic, atât cele proprii TMVCC cât și cele dobândite prin apariția leziunilor aterosclerotice.

La evaluarea transtoracică pacientul nostru nu prezintă modificare morfologic notabilă a inserției cuspelor sau a



Fig. 3. Eco 2D 4C apical: valvele atrioventriculare sistemice inserate mai aproape de apex (poziție tricuspidă). Ventricul sistemic trabeculat. De notat vizualizarea transtoracică a urechișii stângi.

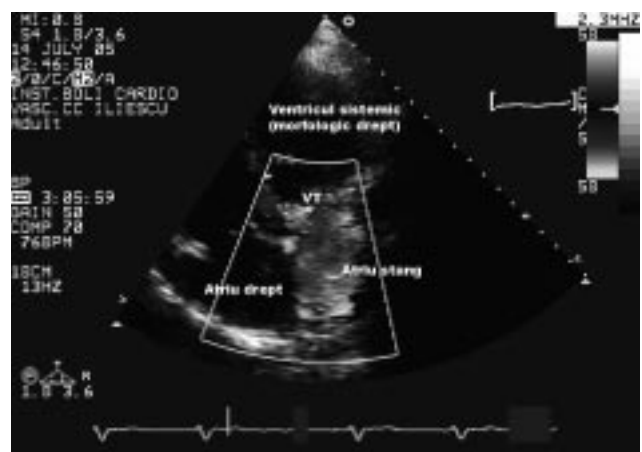


Fig. 4. Ex. Doppler color: regurgitare atrio-ventriculară sistemică gr. III-IV.

lungimii cordajelor – pentru aprecierea mai clară a zonei atrioventriculare ne propunem o reconstrucție tridimensională și/sau o examinare RMN ca alternativă imagistică neinvazivă. Examinarea RMN are în plus avantajul unui calcul deosebit de fidel al funcției ventriculului sistemic (volum și FE). Ea este cu atât mai utilă cu cât evaluarea ecocardiografică se lovește de numeroase obstacole. Aprecierea volumetrică a unui ventricul morfologic drept în poziție sistemică e dificilă iar valoarea predictivă în această situație a unor parametri precum TAPSE e necunoscută.

Evaluarea izotopică poate fi folosită ca o alternativă în aprecierea FE.

Cateterismul cardiac nu aduce elemente esențiale privind funcția ventriculului sistemic, exceptând presiunea telediastolică și obiectivarea eventualei hipertensiuni pulmonare secundare. Angiografia coronariană însă poate preciza atât rezerva coronariană și contribuția ei la disfuncția ventriculului sistemic cât și existența unor eventuale anomalii de inserție coronariene, importante în perspectiva unei corecții chirurgicale valvulare și va fi realizată obligatoriu. La pacienții (re)deveniți simptomatici, cu disfuncție de valvă atrioventriculară sistemică, este de dorit ca intervenția chirurgicală să se efectueze înainte de deteriorarea funcției ventriculului anatomic drept: se apreciază ca o fracție de ejeecție <45% reprezintă un factor de prognostic negativ<sup>(5)</sup>. Plastia valvulară e rareori posibilă în TMVCC (datorită anomaliilor intrinseci ale cuspelor și se realizează de regulă o protezare).

O funcție sistolică VD cu alterare progresivă lasă posibilă doar intervenția de “dublu switch”: repunerea în poziție fiziologică a celor doi ventriculi printr-o permutare atrială (Mustard sau Senning)<sup>(6)</sup> și una arterială. Dacă pentru vârsta copilăriei această intervenție s-a dovedit a avea un raport risc-eficiența notabil (în centre specializate), experiența la adulți e extrem de redusă.

Ținând cont de vârsta actuală a pacientului, de istoria naturală a unei insuficiențe cardiace și de listele de așteptare transplantul cardiac nu reprezintă o alternativă realistă în cazul nostru.

Medicația reprezintă o componentă necesară în tratamentul pacientului nostru și include grupele de substanțe dovedite a crește supraviețuirea în insuficiența cardiacă, respectiv beta blocante, IEC și spironolactonă cât și digitalodiuuretice. Antiagregarea/anticoagularea pot deveni utile în cazul în care pacientul cu AS mărit va dezvolta tul-

burări de ritm supraventriculare (fibrilație atrială). Accentuarea tulburării de conducere sub influența medicației betablocante sau secundar unei viitoare potențiale intervenții chirurgicale ar putea necesita cardiostimulare permanentă.

În concluzie, cazul ilustrează o evoluție “tipică” a adultului cu TMVCC care - după corecția leziunilor asociate în copilărie - redevine simptomatic după al 5-lea deceniu de viață prin disfuncția ventriculului sistemic, necesitând o reintervenție pentru incompetența valvei atrioventriculare sistemice- neputându-se exclude din mecanismului insuficienței cardiace și componenta ischemică.

#### **BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ:**

1. Perloff JK, Child JS: Congenital Heart Disease In Adults. W.B. Saunders company, 1991, 30-32.
2. Warnes A., The Adult With Congenital Heart Disease: Born To Be Bad ?. J Am Coll Cardiol., 1, 1-8, 2005.
3. Ikeda U, Kimura K, Suzuki O et al: Long term survival in “corrected transposition”, Lancet 337: 180-181, 1991.
4. van Son J.A.m Danielson G.K., Huhta Jc et al: Late results of systemic atrioventricular valve replacement in corrected transposition, J thorac cardiovasc Surg, 109, 642-652, 1995
5. Van Praagh R, Papagiannis R, Grunenfelder G: Pathologic findings of corrected transposition of the great arteries: Medical and surgical implications. Am H. Journal 135: 772-785, 1998
6. Xenakis E Konstantinos, Frogoudaki A Alexandra, Davlouros A Periklis, Gatsoulis S Konstantinos, Gatzoulis A Michael, Toutouzas K Pavlos, Right Heart Failure in a Patient with Complete Transposition of the Great Arteries and Mustard Operation: Hellenic J Cardiol 44: 280-285, 2003
7. Luc M. Beauchesne, Carole A. Warnes, Heidi M. Connolly, Naser M. Ammash, Jamil Tajik, and Gordon K. Danielson, Outcome of the unoperated adult who presents with congenitally corrected transposition of the great arteries: J Am Coll Cardiol, 2002; 40:285-290
8. M Hauser, F M Bengel, A Hager, A Kuehn, S G Nekolla, H Kaemmerer, M Schwaiger, J Hess - Impaired myocardial blood flow and coronary flow reserve of the anatomical right systemic ventricle in patients with congenitally corrected transposition of the great arteries: Heart 2003; 89:1231-1235

# INFARCT MIocardic ACUT SAU HEMORAGIE CEREBRALĂ ?

## - PREZENTARE DE CAZ -

Diana Zamfir, Gabriel Tatu-Chițoiu\*, Cristina Teodorescu, Cristina Filip, Simona Vizeteu, Maria Dorobanțu,

*Clinica de Medicină Internă și Cardiologie, Spitalul Clinic de Urgență „Floreasca”, București*

### INTRODUCERE

În practica de fiecare zi ne întâlnim cu cazuri care prin anumite particularități clinice, biologice și/sau paraclinice pot crea confuzii de diagnostic. Riscul pentru o astfel de conduită este maxim în situații de urgență care impun o atitudine terapeutică promptă. În astfel de situații, gradul crescut de oboseală și numărul mare de cazuri asemănătoare/identice care trec, de-a lungul timpului, prin fața medicului îi pot crea acestuia o periculoasă imagine de „deja vu” care poate induce o atitudine terapeutică greșită, cu consecințe dramatice pentru pacient. Pe de altă parte, experiența acumulată în timp și exercițiul de a sesiza anumite particularități care „nu se potrivesc” cu aparentul diagnostic pot permite medicului să evite o astfel de conduită. În cele ce urmează vom prezenta un astfel de caz.

### PREZENTAREA CAZULUI

Pacienta G. M., în vârstă de 54 de ani, era cunoscută cu valori moderat crescute ale tensiunii arteriale motiv pentru care urma tratament cronic cu indapamid 1,5 mg/zi. În dimineața zilei internării, la primele deplasări prin casă, pacienta are o pierdere a stării de conștiență însoțită de convulsii tonico-clonice și vărsătură alimentară. Conform relatărilor rudelor apropiate (între care soțul și fiul - medici), aceste simptome ar fi fost urmate de stop cardiorespirator. Membrii familiei au inițiat, la domiciliu, manevrele de resuscitare (respirație gură la gură, compresie toracică) după care, constatând reluarea activității respiratorii și cardiace, au transportat pacienta la Spitalul Clinic de Urgență Floreasca din București.

La sosirea în Unitatea Primire Urgențe pacienta era confuză dar echilibrată hemodinamic (TA=110/60 mmHg, AV=75/min.). Din discuția cu aparținătorii s-a reținut faptul că pacienta a acuzat cefalee moderată pe parcursul celor 3 zile premergătoare internării și că mai avusese un episod sincopal, însoțit de vărsături alimentare, în urmă cu 24 de ore. Examenul clinic general nu a surprins elemente patologice. Drept urmare, starea confuzională a fost interpretată ca fiind consecință a hipoxiei cerebrale post stop cardiorespirator.

Traseul ECG (ECG nr. 1), efectuat la internare, a relevat ritm sinusal, supradenivelare de segment ST de 1-2 mm în derivațiile D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, aVF, V<sub>5</sub>-V<sub>6</sub>, și subdenivelare în derivațiile V<sub>1</sub>-V<sub>2</sub>.

Din primele determinări de laborator s-a reținut leucocitoza (15600 elemente/mm<sup>3</sup>); hipotansemie (3 mmol/l); dislipidemie mixtă (colesterol=312 mg/dl; trigliceride = 246 mg/dl) precum și valori normale ale CK și CK-MB.

În contextul anamnestico-clinic și electrocardiografic diagnosticul de internare a fost:

1. Infarct miocardic acut posteroinferolateral clasa Killip I Topol IV;
2. Hipertensiune arterială esențială grad II grup de risc foarte înalt;
3. Encefalopatie postanoxică. Pacienta a fost transportată la Unitatea de Supraveghere a Coronarienilor (U. S. C.) cu intenția de a se administra terapia trombolitică.



ECG nr. 1. Traseu înregistrat la internarea pacientei. Ritm sinusal, supradenivelare de segment ST de 1-2 mm în D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, aVF, V<sub>4</sub> - V<sub>6</sub> și subdenivelare de segment ST în V<sub>1</sub> - V<sub>3</sub>

Adresa de corespondență: Dr. Gabriel Tatu-Chițoiu, Spitalul Clinic de Urgență „Floreasca”, Calea Floreasca 8 sector 1, 71406 București, e-mail: camiga2004@yahoo.co.uk

La reluarea examinării pacientei în U.S.C. echipa de gardă a surprins însă următoarele elemente pe baza cărora diagnosticul de infarct de miocard a fost pus sub semnul întrebării:

- anamnesthic: două sincope, însoțite de convulsii, în ultimele 24 de ore;
- clinic: absența durerii toracice; stare de somnolență alternând cu stare de agitație; stare confuzională; vărsături alimentare.
- electrocardiografic: asocierea supradenivelării de segment ST în derivațiile D<sub>1</sub> și D<sub>2</sub>. Această asociere, rar întâlnită, este totuși posibilă în cazul ocluziei proximale a unei artere descendente anterioare cu traseu lung, care trece dincolo de apex și care, drept urmare, irigă și peretele inferior al ventriculului stâng. În aceste condiții supradenivelarea de segment ST ar fi trebuit să apară în derivația aVL și în derivațiile toracice anterioare; în cazul pacientei derivația aVL indică mai degrabă o ușoară subdenivelare de segment ST și nicidecum o supradenivelare. De asemenea, subdenivelarea de segment ST se înregistrează și în derivațiile toracice drepte, contrastând cu supradenivelarea din D<sub>1</sub>. În derivațiile toracice stângi segmentul ST este, într-adevăr, supradenivelat dar această modificare ECG ar fi trebuit să fie „confirmată”, în cazul unui infarct (antero)lateral și de derivația aVL.

Drept urmare, s-a suspectat existența unui *accident vascular cerebral hemoragic, probabil hemoragie subarahnoidiană*, cu fals aspect ECG de infarct de miocard fără ca ipoteza unui accident coronarian major, fie izolat fie în combinație cu un accident vascular cerebral hemoragic, să poată fi complet exclusă.

În acest context s-a apelat la un specialist neurolog. În urma examenului efectuat de acesta s-a consemnat coma moderată (9 pe scala Glasgow) fără semne de iritație meningeală și fără semne de deficit motor. În baza rezultatului examenului neurologic nu s-a considerat necesară efectuarea unui examen al lichidului cefalorahidian.

Ecocardiografia efectuată de urgență a relevat hipokinezie importantă la nivelul septului interventricular în 1/3 apicală, la nivelul 1/3 apicale a peretelui lateral și anterior precum și la nivelul a 2/3 apicale ale peretelui inferior. Funcția sistolică, ușor deprimată (FE = 40%) era menținută prin cinetica păstrată a segmentelor bazale. La prima vedere, datele ecocardiografice ar fi putut fi sugestive pentru un infarct de miocard; totuși, tulburările de cinetică aveau o repartitie neobișnuită: în 1/3 – 2/3 apicale, atât în teritoriul anterior și lateral, cât și în cel al septului și al peretelui inferior, cu alte cuvinte în două teritorii miocardice cu irigare coronariană diferită. Cu această ocazie s-a sesizat și o neconcordanță între tulburările de cinetică surprinse ecografic (care indicau, mai degrabă, un posibil infarct în teritoriul anterior al ventriculului stâng) și aspectul electrocardiografic (sugestiv pentru un infarct posteroinferior).

La 15 minute după internarea în USC s-a remarcat, pe traseul înregistrat pe monitorul ECG, „prăbușirea” bruscă a supradenivelării de segment ST. Drept urmare s-a efectuat o nouă electrocardiogramă în 12 derivații (ECG nr. 2). De această dată s-a remarcat revenirea segmentului ST la linia izoelectrică, fără dezvoltarea undei Q de necroză, și negativarea undei T în teritoriul anterior (deci într-un alt teritoriu decât cel sugerat pe electrocardiograma efectuată la internare). În aceste condiții, pe lista problemelor de diagnostic diferențial au rămas:

1. *Accident vascular cerebral hemoragic.*
2. *Infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST și cu reperfuzie spontană asociat sau nu cu accident vascular cerebral hemoragic.*

Din motive tehnice, tomografia cerebrală nu a putut fi efectuată în primele 48 ore.

S-a luat în discuție, de asemenea, efectuarea coronarografiei de urgență. Această investigație nu a fost făcută dată fiind suprasolicitarea, în acel moment, a laboratorului de cateterism cardiac. Pe de altă parte, o astfel de investigație ar fi presupus administrarea de heparină, total contraindicată dată fiind suspectarea existenței unei hemoragii cerebrale.

În acest context, prima măsură a fost abținerea de la administrarea tratamentului trombolitic, anticoagulant sau antiagregant plachetar. Pacienta a primit ca tratament perfuzie cu soluție glucoză-insulină-potasiu, betablocant intravenos, furosemid și nutriție enterală.

Evoluția clinică a fost marcată, în primele 24 de ore, de dezvoltarea semnelor revelatoare pentru accident vascular cerebral: afazie mixtă, hemipareză dreaptă, reflex cutanat plantar în extensie pe partea dreaptă și redoare de ceafă. În acest context s-a efectuat puncția lombară care a evidențiat un lichid cefalorahidian xantocrom, nedagnostic. Electrocardiograma a surprins, tot acum, adâncirea undelor T negative, în teritoriul anterior, precum și alungirea marcată a intervalului QT (ECG nr. 3). Acest aspect ECG a fost, de asemenea, puternic sugestiv pentru accidentul vascular cerebral hemoragic.

Tomografia computerizată efectuată la 48 de ore de la internare a evidențiat: inundație tetraventriculară și hemoragie subarahnoidiană la nivelul văii sylviane stângi; leziune hemoragică cu diametrul de 2 cm în contact intim cu artera sylviana stângă și cornul temporal ventricular stâng; edem difuz al emisferului cerebral stâng, fără deplasarea structurilor liniei mediane; hipodensitate de 1-2 cm cu aspect sechelar în emisferul cerebelos drept (Figura nr. 1). Angiografia vaselor cerebrale a stabilit etiologia hematomului intracerebral și a hemoragiei subarahnoidiene evidențind: anevrism trilobat de 4/7 mm cu colet îngust de sifon carotidian la 3 mm de bifurcacia a carotide interne stângi; spasm moderat de artere cerebrale; sistem vertebrobazilar de aspect normal (Figurile nr. 2 și 3).



**ECG nr. 2. Traseu înregistrat la 15 minute după ECG nr.1. De notat dispariția supradenivelărilor de segment ST și negativarea undei T în teritoriul anterior**

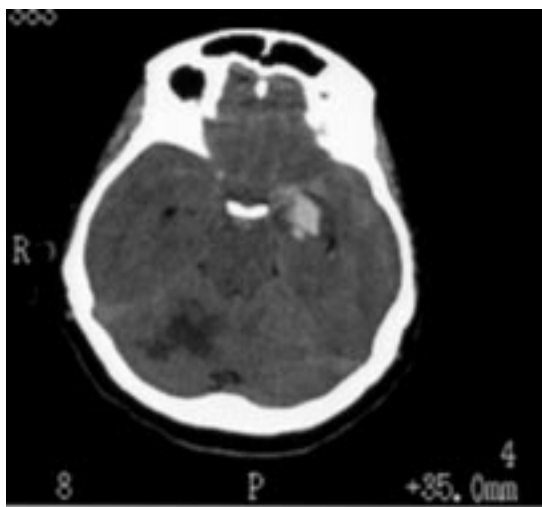
Diagnosticul de accident vascular cerebral hemoragic a devenit, astfel, cert. În acest context, dinamica electrocardiografică și aspectul ecocardiografic particular a fost considerat ca oglindind aspectul de „cord neurogen” tipic pentru astfel de cazuri. Acest diagnostic a devenit și mai clar pe măsura înregistrării dinamicii de CK și CK-MB. Curba de CK a început să crească brusc la 18 ore de la internare ajungând până la un vârf de aproape 6000 U/L la 48 de ore (de 43 de ori limita superioară a normalului) și cu revenire spre valori normale la 120 de ore. Acest comportament nu este sugestiv pentru un infarct de miocard fără terapie trombolitică, situație în care CK începe să crească la 6 ore de la debut urmând să atingă un vârf după 16–24 de ore. Ascensiunea izoenzimei MB a fost mult mai modestă, până la valori de 10 ori limita superioară a normalului, cu



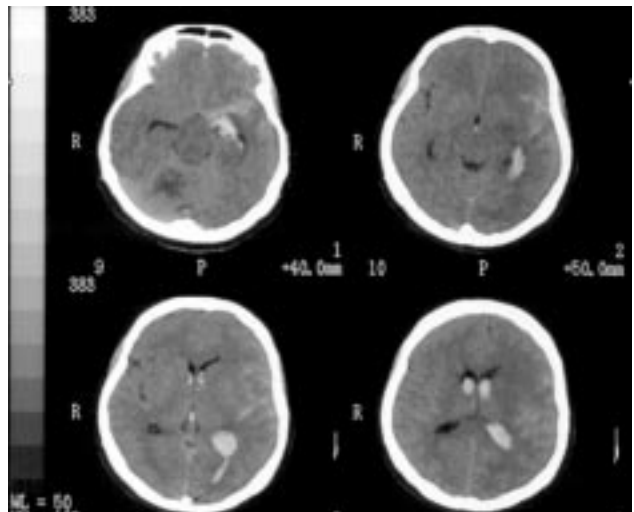
**ECG nr. 3. Traseu înregistrat la 24 de ore de la internare. Unde T negative, gigante, în D1, D2, aVF, V3-V6 și interval Q-T lung (aproximativ 0.52 - 0.56 secunde)**

vârf tardiv (la 48 de ore) și cu raport CK-MB/CK total sub 5%. Comportamentul CK-MB a fost, prin urmare, necaracteristic pentru un infarct miocardic acut netrombolizat (Figura nr. 4). Nivelele de troponină T, substanță cu specificitate miocardică mare, au fost modeste: 0,78 ng/ml la 24 ore cu reducere rapidă la 0,48 ng/ml la 36 ore.

În contextul enunțat, am considerat că valorile mari ale CK total erau de origine extracardiacă, creșterea acestei enzime făcându-se pe seama izoenzimei CK-BB (cu repartiție predominant cerebrală) precum și pe seama componentei CK-MM, eliberată din musculatura striată urmare a convulsiilor tonico-clonice. Creșterile ușoare ale CK-MB pot fi explicate atât prin participarea musculaturii scheletice, cât și prin eliberare din miocard, de la nivelul minimelor leziuni de „cord neurogen” indus de accidentul vascular cerebral.



**Fig. Nr. 1 Aspectul tomografiei cerebrale înregistrat la 48 de ore de la internare (detalii – în text)**



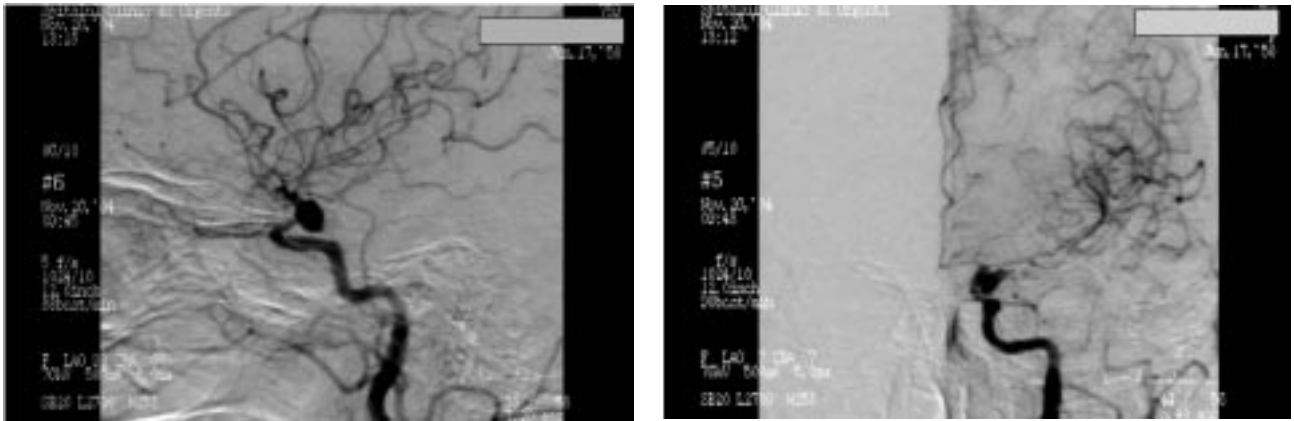


Fig. Nr. 2; Fig. Nr. 3: . Aspectul angiografiei vaselor cerebrale înregistrat la 72 de ore de la internare (detalii – în text)

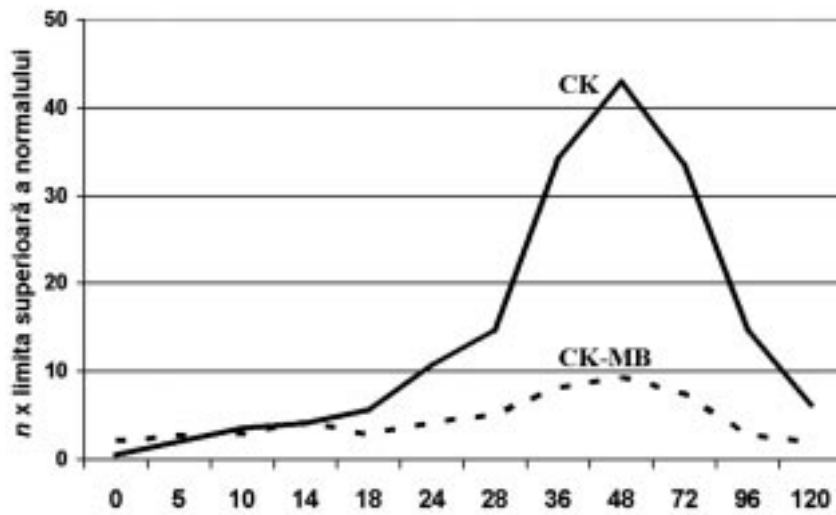


Figura nr. 4. Dinamica CK și CK-MB

Diagnosticul final a fost :

1. Anevrism de arteră comunicantă posterioară stângă rupt
2. Hemoragie subarahnoidiană grad III Hunt-Hess cu inundație tetraventriculară
3. Hematom parietal stâng.
4. Accident vascular cerebelos drept ischemic sechelar.
5. Hipertensiune arterială esențială grad II grup de risc foarte înalt.
6. „Cord neurogen”

În schema terapeutică s-a introdus nimodipina și substanțele neurotrope. Evoluția imediată a fost favorabilă, cu regresia semnelor neurologice, pacienta redevenind conștientă. Traseele ECG au indicat, în zilele următoare, diminuarea amplitudinii undei T negative din teritoriul anterior și normalizarea intervalului Q-T (ECG nr. 4 și 5).

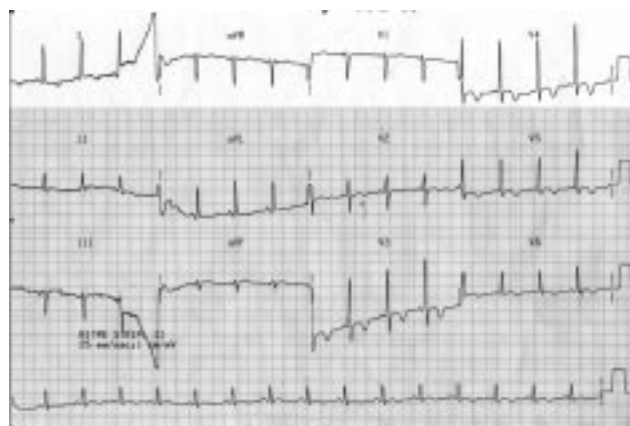
Drept urmare, pacienta a fost transferată în secția Neurologie ulterior în secția Neurochirurgie unde a fost supusă intervenției chirurgicale la 14 zile de la episodul acut (clipare de anevrism de arteră comunicantă stângă

posterioară). Evoluția postoperatorie a fost însă defavorabilă cu agravarea stării generale și instalarea comei profunde; la reevaluarea angiografică s-a evidențiat spasm cerebral difuz sever. Pacienta a decedat la 72 ore după intervenția chirurgicală.

## DISCUȚII

Relațiile cordului cu structurile subcorticele au fost demonstrate încă de la începutul secolului precedent când Levy și colaboratorii au demonstrat că secționând căile nervoase deasupra mezencefalului sunt abolite efectele toxice, aritmogene ale cloroformului asupra cordului [25]. Talamusul, hipotalamusul și nucleul tractului solitar sunt alte structuri subcorticele citate ca fiind implicate în controlul nervos autonom asupra cordului [18]. Cercetări de dată mai recentă au demonstrat și implicarea structurilor corticale, în special a cortexului insular, cu rol esențial în procesul de reglare nervoasă a activității cardiace. Astfel, ocluzia experimentală a arterei cerebrale medii produce





ECG nr. 4. Traseu înregistrat în ziua a 5-a de la internare ; ECG nr. 5. Traseu înregistrat în ziua a 9-a de la internare

modificări neurochimice în zonele adiacente celei infarctate la nivelul cortexului insular precum și în amigdala ipsilaterală, ducând la creșterea concentrației unor neurohormoni precum neuropetitul Y, leucin-enkefalina sau dinorfina sau a unor enzime precum tirozinhidrolaza [18]. Tirozinhidrolaza este importantă în sinteza de catecolamine, iar neuropeptidul Y modulează producția corticală de norepinefrină și crește efectele postsinaptice ale acesteia. Acumularea intracardiacă în exces de catecolamine explică efectele toxice ale acestora prin activarea canalelor sarcolemale de calciu. În condiții normale stimularea betaadrenergică duce la creșterea concentrației de AMPc care determină deschiderea canalelor de calciu cu influx intracelular de calciu și promovarea interacțiunii filamentelor de actină și miozina și contracție. Prin stimulare betaadrenergică excesivă, canalele de calciu nu se mai închid și celula miocardică rămâne în stare de contracție până la epuizarea rezervelor energetice și moarte celulară, producându-se leziunea tipic descrisă în cazul toxicității catecolaminelor, și anume, necroza în benzi de contracție. „Cordul neurogen” este o entitate descrisă în afecțiuni ale sistemului nervos central (traumatisme craniene, accidente vasculare cerebrale, tumori intracraniene, atacuri epileptice), caracterizată prin leziuni miocardice microstructurale, creștere de enzime revelatoare de distrucție miocardică, modificări ECG și aritmii, precum și tulburări de cinetică parietală de ventricul stâng. Substratul morfologic al „cordului neurogen” îl reprezintă necroza în benzi de contracție care este diferită de necroza de coagulare descrisă în infarctul miocardic acut. Necroza în benzi de contracție constă în miocitoliza focală cu distribuție neuniformă, cu următoarele caracteristici în microscopia optică: pierderea sarcoplasmiei și a striatiilor cu păstrarea intactă a sarcolemei, nucleilor și granulelor de lipofuscină. În microscopia electronică se constată distribuția acestor leziuni în jurul terminațiilor nervoase [18].

Sindromul enzimatic al cordului neurogen este descris cu o

incidență de 20-50 % dintre pacienții cu leziuni cerebrale. Creșterea izoenzimei CK-MB se înregistrează în 11 % din cazurile cu hemoragie subarahnoidiană [18], corelându-se cu prezența modificărilor ECG și a aritmiilor. În contrast cu infarctul miocardic, valorile CK-MB cresc lent atingând vârful la cca 3-4 zile, cu normalizare în cca 1-2 săptămâni, corespunzând necrozei minime graduale miocardice; aceasta este și explicația creșterii minime de troponină T în cazul prezentat.

Modificările electrocardiografice înregistrate în accidentul vascular cerebral au fost menționate pentru prima dată de Byer și colaboratorii în 1947 pe diverse serii de pacienți și este extrem de variabilă - 27-100% [20, 22, 24]. Di Pasquale și colaboratorii, efectuând electrocardiograme seriate în primele 48-72 ore la toți pacienții cu accident vascular cerebral hemoragic au raportat o incidență de 90% a modificărilor ECG [23]. Modificările tipice pentru hemoragia subarahnoidiană constau în unde T negative, adânci, gigante și alungire marcată de interval QT [1, 2, 3, 10, 14, 15]. Spectrul modificărilor este însă extrem de larg, incluzând: unde P înalte, prezența de undă Q patologică, supradenivelare de segment ST, subdenivelare de segment ST, unde T înalte, ascuțite, apariția undei U [5, 6, 7, 15]. Durata acestor modificări este de ordinul zilelor și chiar a lunilor [15]. Substratul modificărilor ECG secundare leziunilor cerebrale nu este nici astăzi bine cunoscut. De-a lungul timpului au fost emise mai multe teorii:

1. boală cardiacă ischemică preexistentă. Totuși, aceleași modificări ECG au fost surprinse și la tineri cu accident vascular cerebral hemoragic cu artere coronare perfect normale [15].
2. creșterea „wall-stress” - ului prin tahicardie și hipertensiune arterială, în contextul descărcării masive de catecolamine [15, 19].
3. vasospasm coronarian, antrenând așa numitul „stunning neurogen” [15, 19].
4. modificări electrolitice, și în special hipopotasemia

des întâlnită la femeile cu hemoragie subarahnoidiană prin stimularea Na-K ATP azei eritrocitare [15].

5. teoria cea mai acceptată este cea neurogenă, la baza ei stând numeroase dovezi experimentale (inducerea supradenivelării de segment ST și a bigeminismului ventricular în timpul injectării substanței de contrast la angiografia cerebrală; modificarea amplitudinii undelor T prin stimularea hipotalamusului și a ganglionului stelat).

În „cordul neurogen” tulburările de ritm și de conducere au incidența maximă în primele 48-72 ore de la debutul accidentului vascular cerebral hemoragic, fapt care impune o monitorizare ECG atentă [15]. Nu trebuie ignorat faptul că astfel de pacienți au un risc de moarte subită prin tulburări maligne de ritm ventricular (tahicardie paroxistică ventriculară, mai ales torsadă de vârfuri și fibrilație ventriculară). Alte tulburări de ritm descrise în „cordul neurogen” sunt: tahicardie paroxistică supraventriculară, fibrilație atrială, aritmie extrasistolă ventriculară și supraventriculară, tahicardie sinusală, bradicardie sinusală, blocuri atrioventriculare de toate gradele [14, 15].

Aspectul ecocardiografic revelator de „cord neurogen” a fost denumit fie *balonizare apicală tranzitorie de ventricul stâng* [12, 13], *stunning miocardic neurogen* [8, 16], *cardiomiopatie ampulară* [11, 12, 13], fie *cardiomiopatie „Takotsubo”* [8, 11, 12, 13, 16]. Toți acești termeni sunt sinonimi și descriu o tulburare particulară de cinetică parietală de ventricul stâng care constă în hipokinezia sau chiar akinezia segmentelor apicale cu hiperkinezia segmentelor bazale. Prin coroborarea acestor două tulburări de cinetică se produce o balonizare a apexului ventriculului stâng, aspect asemănător cu cel din cazul prezentat. Aceste modificări de cinetică au fost descrise în diverse situații patologice care au indus descărcare masivă de catecolamine (ca de exemplu accidente vasculare cerebrale, atacuri epileptice, crize severe de astm, intervenții chirurgicale majore noncardiace, traume psihice acute). Termenul de cardiomiopatie „Takotsubo” a fost propus de autorii japonezi datorită formei pe care ventriculul stâng o adoptă în această afecțiune, „takotsubo” fiind un vas utilizat pentru prinderea caracatițelor, asemănător unei amfore, având gura (partea bazală) foarte îngustă în timp ce restul corpului este dilatat. Incidența acestor tulburări ecocardiografice este greu de precizat datorită rarității cazurilor cu afecțiunile precizate la care se efectuează ecocardiografie; pe o serie de 100 pacienți cu hemoragie subarahnoidiană care au efectuat ecocardiografie în primele 24 ore, incidența raportată a fost de 13% [19]. Evoluția tulburărilor de cinetică parietală este reversibilă [12, 13]; totuși, scăderea fracției de ejeție poate precipita unele complicații precum edemul pulmonar acut neurogen sau vasospasmul cerebral [12].

La acești pacienți, scintigrama miocardică cu Tc99 sestamibi înregistrează mici defecte de perfuzie cu distribuție neuniformă, având la bază acele mici arii de necroză mio-

cardică în benzi de contracție [11]. Coronarografia evidențiază, de regulă, coronare epicardice permeabile [11].

## PARTICULARITĂȚI ALE CAZULUI

Cazul prezentat are următoarele particularități:

1. Debutul simptomatologiei cu pierderea stării de conștiență, convulsii și aparent stop cardiorespirator resuscitat, (tablou clinic descris de către membri ai familiei, medici) la o pacientă hipertensivă și dislipidemică la care electrocardiograma cu supradenivelare de segment ST în teritoriul postero-infero-lateral ar fi putut sugera, cu multă ușurință, un infarct miocardic acut postero-infero-lateral complicat, la debut cu o tulburare malignă de ritm. Confuzia ar fi putut să fie cu atât mai mare cu cât examenul neurologic efectuat la internare nu a identificat nici un semn sugestiv pentru hemoragie cerebrală.

2. Aspectul ECG înregistrat la internare cu supradenivelare de segment ST sugestivă pentru infarct de miocard. Această modificare este mai rar întâlnită la pacienții cu hemoragie cerebrală, aspectul ECG citat des în literatură constând în unda T gigantă, negativă și cu interval Q-T lung, în teritoriul anterior [1, 2, 3, 10, 14, 15]. De remarcat că, la această pacientă, traseul ECG a fost înregistrat la scurtă distanță de la debutul simptomatologiei și a fost urmat de apariția aspectului „patognomonic” de hemoragie cerebrală. Această dinamică ECG ne determină să suspectăm faptul că supradenivelarea de segment ST ar putea fi identificată mult mai frecvent dacă traseele ECG ar fi înregistrate la puțin timp după apariția hemoragiei cerebrale, aspectul clasic de T gigant, negativ, fiind surprins numai la relativă distanță de debutul acestui eveniment.

3. Ascensiunea neobișnuit de amplă a valorilor CK totale, neobișnuită pentru un accident vascular cerebral sau chiar pentru un infarct miocardic acut non Q; o explicație ar putea fi, eliberarea masivă a CK de la nivelul musculaturii scheletice, urmare a convulsiilor tonico-clonice.

## LIMITE

Unele omisiuni în investigarea pacientei au făcut ca această prezentare să aibă o serie de limite. Între acestea menționăm:

- neglijarea efectuării unui consult oftalmologic la internarea pacientei,
- lipsa unor trasee ECG de comparație, anterioare epizodului actual,
- neefectuarea traseelor ECG după intervenția neurochirurgicală pentru a urmări o eventuală recurență a modificărilor din prima etapă,
- imposibilitatea determinării izoenzimelor CK-BB, CK-MM pentru elucidarea sursei majore de creștere a CK total,
- neefectuarea coronarografiei,
- neefectuarea necropsiei.

## CONCLUZII

Accidentul vascular cerebral hemoragic și în special hemoragia subarahnoidiană pot „îmbrăca” tabloul clinic și în special electrocardiografic de „infarct-like” pretând la confuzii care pot avea consecințe dramatice: sunt citate cazuri cu hemoragie subarahnoidiană nediagnosticată la care, datorită modificărilor ECG, s-a practicat tratament anticoagulant cu consecințe fatale [21]; reversul medaliei îl constituie cazurile cu hemoragie subarahnoidiană corect diagnosticată la care, datorită modificărilor ECG, s-a amânat momentul chirurgical, având de asemenea consecințe nefaste [26]; excluderea nejustificată de pe lista donatorilor de cord a pacienților cu hemoragie subarahnoidiană, aflați în moarte cerebrală, datorită modificărilor ECG și a tulburărilor de cinetică parietală miocardică [15]. Înregistrarea atentă a modului de instalare a simptomatologiei, examenul clinic și sesizarea unor neconcordanțe în sau între rezultatele diferitelor investigații (în cazul nostru „nepotrivirea” derivațiilor ECG care indicau supradenivelarea de segment ST, neconcordanța dintre aspectul ECG și ecocardiografic, aspectul curbelor de CK și CK-MB) pot însă să contribuie la evitarea acestor atitudini greșite.

## BIBLIOGRAFIE:

1. Davis TP, Alexander J, Lesch M: Electrocardiographic changes associated with acute cerebrovascular disease: a clinical review- *Prog Cardiovascular Dis* Nov 1993-Dec:36(3):245-60;
2. George Khechinashvili, Kjell Asplund: Electrocardiographic changes in patients with acute stroke: a systematic review- *Cerebrovascular Diseases* 2002;14:67-76
3. J Dimant, D Grob: Electrocardiographic changes and myocardial damage in patients with acute cerebrovascular accidents- *Stroke*, 1977 vol 8;
4. J Mandrioli, A Zini, M Carrazzuti, P Panzetti: Neurogenic T wave inversion in pure left insular stroke associated with hyperhomocysteinemia- *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2004 75:1788-1789;
5. Glenn A Hirsch, Alan W Heldman, Ilan S Wiltstein: ST segment elevation in an unresponsive patient- *Circulation* 2003;108;
6. Kurowa T, Morita H, Tanabe H, Ohta T: Significance of ST segment elevation in electrocardiograms in patients with ruptured cerebral aneurysms- *Acta Neurochir (Wien)* 1995 133(3-4):141-6;
7. Mau-Rein Lin, Hsin -Huei Wu and Chih-Ping Hsia: ST elevation in electrocardiography in traumatic subarachnoid and intracerebral hemorrhage- a case report- *Acta Cardiol Sin* 2003;19:43-7;
8. Kono T, Morita H, Kuroiwa T, Onaka H, Takatsuka H, Fujiwara A: Left ventricular motion abnormalities in patients with subarachnoid hemorrhage: neurogenic stunned myocardium- *J Am Coll Cardiol* 1994;24(3):636-40;
9. Stephan A Mayer, Julie Lin, Shurichi Homma: Myocardial Injury and left ventricular performance after subarachnoid hemorrhage- *Stroke* 30:780-786;1999
10. Conditions associated with ST segment elevation- *New England Journal of Medicine* 2004 vol 350, number 11:1152-1155 March 11;
11. Kazuko Ito, Hiroki Sugihara, Shuji Katoh: Assessment of Takotsubo (ampulla) cardiomyopathy using 99m Tc-tetrafosmin myocardial SPECT- comparison with acute coronary syndrome- *Annals of Nuclear Medicine* 2003 vol 17, no 2:115-22;
12. Junya Ako, Yasuhiro Honch : Tako Tsubo-like left ventricular dysfunction- *Circulation* 2003;108;
13. John P Girod, Adrian W Messerli, Frank Zidar: Tako Tsubo transient left ventricular dysfunction- *Circulation* 2003: 107;
14. Rui Povoia, Luciano Cavichio, Ana Lucia de Almeida : Electrocardiographic abnormalities in neurological diseases - *Arq Bras Cardiol* vol 80 (no 4) 2003: 355 ;
15. Claire E Sommergreen: Electrocardiographic abnormalities in patients with subarachnoid hemorrhage- *American Journal of Critical Care* 2002; 11:48-56;
16. Scott W Sharkey, Wendy Shear, Morrisn Hodges, Charles A Herzog: Reversible myocardial contraction abnormalities in patients with acute noncardiac illness- *Chest* 1998: 114:98-105;
17. Stephen Oppenheimer: The heart of the matter- *Cerebrovascular diseases* 2002;14:65-66;
18. Arturo Tamayo, Vladimir Hachinski: Central nervous system the neurogenic heart – from Cardiology-second edition 2004 Crawford Michael, John Marco-1469;
19. Jonathan G. Zaroff, Guy A. Rordorf, James S. Titus, John B. Newell: Regional myocardial perfusion after experimental subarachnoid hemorrhage- *Stroke* 2000;31:1136-1143;
20. Zaroff J.G., Rordorf G.A., Newell B.A., Ogilvy C.S., Levinson J.R: Cardiac outcome in patients with subarachnoid hemorrhage and electrocardiographic abnormalities. *Neurosurgery* 1999; 44: 34-40;
21. Beard E.F., Robertson J.W, Robertson R.C.L: Spontaneous subarachnoid hemorrhage simulating acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1959;58:755-759;
22. Browsers P.J., Wijdecks E.F., Hasan D. et al: Serial electrocardiographic recording in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1989;20:1162-1167;
23. Di Pasquale G, Pinelli G, Andreoli A, Manini G, Grazi P, Tognetti F: Holter detection of cardiac arrhythmias in intracranial subarachnoid hemorrhage. *Am J Cardiol* 1987; 59:596-600;
24. Byer E, Ashman R, Toth LA: Electrocardiograms with large, upright T waves and long QT intervals. *Am Heart J* 1947;33:796-806;
25. Levy AG: The exciting causes of ventricular fibrillation in animals under chloroform anaesthesia. *Heart* 1912;4:319-378;
26. Cropp GJ, Manning GW: Electrocardiographic changes simulating myocardial ischemia and infarction associated with spontaneous intracranial hemorrhage. *Circulation* 1960;22:25-38.y

## REFERATE GENERALE

### HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ȘI STENOZA AORTICĂ DEGENERATIVĂ - relație de cauzalitate, consecințe hemodinamice și perspective terapeutice

Gabriela Badea\*, E. Apetrei\*\*

\*Spitalul Militar de Urgență "Prof. Dr. Agrippa Ionescu", București; \*\*Institutul de Boli Cardiovasculare "Prof. Dr. CC Iliescu", București

Hipertensiunea arterială alături de stenoza aortică degenerativă (calcificată) reprezintă două probleme majore de sănătate în populația vârstnică, datorită prevalenței crescute și asocierii cu risc de morbiditate și mortalitate cardiovasculară și generală crescut. În Europa și America de Nord stenoza aortică reprezintă cea mai frecventă cauză de protezare valvulară și cea mai frecventă afecțiune cardiovasculară după hipertensiunea arterială și boala coronariană ischemică. Date actuale arată că scleroza aortică valvulară reprezintă un stadiu incipient de afectare valvulară în cadrul stenozei aortice, evoluează în timp spre grade variabile de obstrucție valvulară și se asociază de asemenea cu morbiditate și mortalitate crescută.<sup>(1,2,3,4,5,8)</sup>

Numeroase studii au arătat că în populația vârstnică hipertensiunea arterială se asociază independent cu stenoza și scleroza aortică valvulară. Prevalența sclerozei valvulare aortice a fost de 42% în substudiul LIFE ce a analizat pacienții hipertensivi cu hipertrofie ventriculară stângă electrică, iar 34% din pacienții cu stenoza aortică simptomatică analizați de Canterin și colab. au prezentat asocierea hipertensiunii arteriale sistemice.<sup>(1,6,7,8,10)</sup>

Explicația acestei legături între cele două afecțiuni nu este bine cunoscută dar există câteva ipoteze :

- relație de cauzalitate
- mecanisme etiopatogenice comune
- coincidența

#### Hipertensiunea arterială-factor de risc pentru scleroza și stenoza aortică valvulară

Departea de a mai fi considerată rezultatul unui proces pasiv de degenerare secundar înaintării în vârstă, stenoza și scleroza aortică calcificată reprezintă consecința unui proces activ ce prezintă numeroase similitudini cu ateroscleroza, împărțând factori de risc și mecanisme etiopatogenice comune.<sup>(2,3,4,5)</sup>

Indiferent de stadiul de afectare valvulară, leziunile sunt caracterizate de :

- lezarea endoteliului valvular cu detașarea și distrucția membranei bazale la nivelul feței aortice a valvei
- acumularea subendotelial la nivel intra și extracelular de lipide, lipoproteine, depozite de calciu

**Adresa de corespondență: Badea Gabriela-Spitalul Militar de Urgență "Prof. Dr. Agrippa Ionescu", Str. Arhitect Mincu nr.7, sector 1, București**

- prezența infiltratului inflamator cronic alcătuit din macrofage, celule spumoase, mastocite și limfocite.<sup>(3)</sup> În apariția și progresia leziunilor aortice au fost implicați o serie de factori de risc similari cu factorii clasici de risc ai aterosclerozei: hipertensiunea arterială, dislipidemia, fumatul, diabetul zaharat, vârsta înaintată, sexul masculin, inflamația, nivelul plasmatic crescut al homocisteinei<sup>(2,5,11,13,14)</sup>. Factorul inițiator este considerat injuria endotelială în regiuni caracterizate de stres de forfecare scăzut și stres tensil crescut. Hipertensiunea arterială generează stres transmural crescut iar relația dintre nivelul acestuia și gradul alterărilor valvulare a fost demonstrată. În plus, generarea de fluxuri turbulente caracterizate de neomogenitate spațială și temporală a stresului de forfecare, determină apariția unor zone de stres tangențial scăzut și injurie endotelială cu posibil rol în producerea leziunilor valvulare într-o succesiune de evenimente asemănătoare aterosclerozei. Studiul SPARC (12) a demonstrat că există o relație directă între modificările valvulare și vasculare aortice și presiunea pulsului.

#### Rolul sistemului renină-angiotensină-aldosteron în producerea hipertensiunii arteriale sistemice și stenozei aortice calcificată

Cercetările din ultimile decenii au demonstrat rolul important al sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) în reglarea presiunii arteriale și a balanței de sodiu. Angiotensina II are ca acțiuni principale creșterea rezistenței vasculare periferice și stimularea secreției de aldosteron. Angiotensina II își exercită acțiunile prin 2 tipuri de receptori:

- tipul AT1 a cărui genă se află pe cromozomul 3, aparține familiei receptorilor transmembranari cuplați cu proteina G. Prin intermediul AT1 Angiotensina II exercită efecte la nivelul :
  - cordului - stimulează inotropismul și hipertrofia cardiomiocitului
  - vaselor - promovează disfuncția endotelială și remodelarea vasculară
  - sistemului nervos simpatic - crește direct eliberarea de catecolamine

- sistemului nervos central - stimulează setea și secreția de vasopresină
- rinichiului și corticosuprarenalei - antagonizează efectul factorului natriuretic, crește reabsorbția de Na la nivelul tubului proximal al nefronului, produce vasoconstricția arteriolelor eferente, modulează nefrogeneza (asociat și cu AT2)

- tipul AT2 a cărui genă se află pe cromozomul X și mediază efectele antiproliferative (induce apoptoza), de diferențiere celulară și de reparare tisulară .

Actualmente se acceptă că există sisteme de tip renină - angiotensină – aldosteron extrarenale localizate în cord, vase, sistem nervos central, care ar putea fi implicate în lanțul patogen al hipertensiunii arteriale și al altor afecțiuni cardiovasculare. Există în prezent dovezi ale prezenței enzimei de conversie a angiotensinei I (ECA) și a angiotensinei II în leziunile aterosclerotice coronariene stabile cât și în cele complicate. Enzima de conversie a angiotensinei provine atât din circulația sistemică, transportată sub formă de complexe ECA-apoproteina B din structura LDLc, dar și din producția locală, fiind sintetizată de macrofagele de la nivelul plăcii aterosclerotice. <sup>(9,15,16)</sup>

La nivelul leziunilor aterosclerotice vasculare, angiotensina II

- stimulează chemotactismul monocitelor și deci acumularea intralezională de macrofage
- stimulează adeziunea celulelor musculare netede,
- accelerează preluarea de LDL modificat
- reduce efluxul de colesterol din macrofage
- stimulează producția de inhibitor al activatorului de plasminogen (PAI), influențând sistemul fibrinolitic intrinsec.

Date recente prezentate de O'Brien și colab. arată că similar leziunilor aterosclerotice vasculare, în toate valvele aortice modificate de tip stenotic și sclerotic poate fi identificată enzima de conversie a angiotensinei care prin generarea de angiotensina II, mediator important al inflamației și fibrozei, poate contribui la progresia leziunilor. Enzima de conversie are o distribuție atât intracelulară, implicând un subtip de macrofage, cât mai ales extracelulară asociată apoproteinei (B) din structura LDLc și este absentă în toate valvele normale. Lipoproteinele circulante, în special LDLc, eliberează enzima de conversie a angiotensinei la nivel valvular dar este încă neclară proporția între cantitatea de enzimă de conversie produsă la nivel local de către macrofage și cea transportată intralezional prin intermediul particulelor de LDLc.<sup>(17)</sup>

Receptorii AT1 au fost identificați în aproximativ 75% din valvele modificate stenotic comparativ cu aprox 18% din cele normale sau sclerotice. În valvele stenotice, receptorii AT1 se găsesc la nivelul pericitelor, subset de celule musculare netede care secretă alfa actina, și miofibroblaștilor. Aceste date susțin ipoteza că expresia receptorilor AT1 nu

este caracteristică fibroblaștilor dar factori care modulează transformarea fenotipică a acestora în miofibroblaști determină up-reglarea expresiei receptorilor AT1. <sup>(17)</sup>

Prin demonstrarea prezenței receptorilor de angiotensină AT1, a angiotensinei II și a enzimei de conversie a acesteia la nivelul valvelor aortice stenotice sau sclerotice, O'Brien și colab. subliniază rolul potențial al sistemului renină - angiotensină în apariția și progresia leziunilor valvulare aortice, similitudinea cu cele aterosclerotice vasculare și în plus faptul că acestea nu sunt inerte ci sunt metabolic și enzimatic active.

Observațiile de mai sus au implicații terapeutice sugerând că inhibitorii enzimei de conversie sau blocanții de receptori ai angiotensinei II pot diminua progresia leziunilor valvulare. În plus, datorită faptului că LDLc circulant poate deplasa intralezional enzima de conversie a angiotensinei, terapiile hipolipemiante pot avea un rol benefic prin reducerea LDLc disponibil pentru transportul enzimei de conversie. Interacțiunea ECA-LDLc nu este încă bine cunoscută, neexistând încă date privind proporția de particule circulante de LDLc ce transportă ECA, influența dimensiunilor particulelor LDLc asupra afinității acestora pentru ECA, influența polimorfismului ECA asupra afinității acesteia pentru particulele LDLc.

### **Implicații clinice ale asocierii hipertensiunii arteriale sistemice cu stenoza aortică calcificată.**

Deși hipertensiunea arterială sistolică este frecvent întâlnită la pacienții cu stenoza aortică degenerativă, există în literatură un număr redus de date privind implicațiile clinice ale asocierii celor două afecțiuni, rolul hipertensiunii în remodelarea și funcția VS, apariția simptomelor la pacienții cu stenoza aortică degenerativă și influența hipertensiunii arteriale în aprecierea severității stenozei aortice.

Stetacustica stenozei aortice este dependentă de impedanța aortică, reflecția unde pulsului, dilatarea aortică post-stenotică și complianța arterială iar asocierea hipertensiunii arteriale poate determina modificări importante în special la persoanele vârstnice: normalizarea componentei aortice a zgomotului 2, diminuarea suflului sistolic de eiecție din focarul aortic, apariția unui puls carotidian cu ascensiune rapidă și amplitudine normală, făcând obligatorie examinarea ecografică a pacientului hipertensiv în prezența unui suflu sistolic sau atunci când există suspiciunea prezenței stenozei aortice.

Hipertensiunea arterială și stenoza aortică reprezintă două modele diferite de postsarcină ventriculară crescută iar consecința acesteia este apariția remodelării ventriculului stâng cu sau fără hipertrofie ventriculară ca răspuns adaptativ la suprasolicitarea presională cronică. Prezența semnelor de hipertrofie ventriculară stângă la analiza EKG se asociază cu mortalitate și morbiditate cardiovasculară

crescută: există o prevalență crescută a insuficienței cardiace în special secundară disfuncției diastolice, o creștere de 6 ori a morții subite de cauză cardiovasculară secundară ischemiei, necrozei sau fibrozei miocardice și prevalenței crescute a aritmiilor ventriculare complexe. Analiza geometriei ventriculare stânga la pacienții cu stenoză aortică simptomatică realizată de Canterin și colab. a arătat o distribuție similară a tipurilor de remodelare la hipertensivi și normotensivi, cu o predominanță a hipertrofiei concentrice urmată de hipertrofia excentrică, remodelarea concentrică și remodelarea normală. De asemenea, indicii de evaluare a funcției sistolică și diastolică nu au diferit semnificativ între cele două grupuri. În ceea ce privește prezența simptomelor, indicator de prognostic nefavorabil al pacienților cu stenoză aortică, acestea au apărut precoce în evoluția bolii la pacienții hipertensivi comparativ cu normotensivii sugerând că asocierea celor două condiții supune ventriculul stâng la o "dublă postsarcină" ce determină injurie miocardică severă și/sau ischemie subendocardică urmată de apariția simptomelor.

Din punct de vedere fiziopatologic, stenoza aortică afectează ventriculul stâng prin prezența obstacolului mecanic fix, în timp ce hipertensiunea arterială sistemică acționează prin mecanisme neurohormonale complexe cu consecințe hemodinamice la nivel vascular. Dacă hipertensiunea arterială coexistă cu stenoza aortică, obstrucția valvulară și rezistența vasculară crescută exercită un stres dublu asupra ventriculului și interacționează într-un mod particular: sarcina sistolică intrinsecă reprezentată de gradientul presional transvalvular este modificată invers proporțional de sarcina sistolică extrinsecă reprezentată de rezistența vasculară periferică, putând astfel influența cuantificarea severității afecțiunii valvulare. Kadem L și colab. au demonstrat că asocierea hipertensiunii arteriale la pacienții cu stenoză aortică determină la nivel vascular creșterea rezistenței vasculare periferice și scăderea complianței arteriale, iar la nivel valvular creșterea ariei valvulare efective, a coeficientului de pierdere energetică și a stresului sistolic parietal al ventriculului stâng, alături de reducerea gradientului presional transvalvular (gradient maxim, mediu, peak to peak) determinat invaziv sau ecografic. Stresul sistolic parietal maxim al ventriculului stâng, parametru ce reflectă sarcina impusă acestuia, este crescut în prezența stenozei aortice sau hipertensiunii arteriale iar asocierea celor două condiții amplifică semnificativ sarcina ventriculară astfel că, la pacienții cu stenoză aortică ce asociază hipertensiune arterială, reducerea componentelor gradientului transvalvular nu reflectă reducerea sarcinii la care e supus ventriculul stâng<sup>(18,19,20)</sup>. Severitatea stenozei aortice evaluată prin aria efectivă a orificiului aortic și gradientul presional transvalvular poate fi mascată de asocierea hipertensiunii arteriale sistemice. Asocierea celor două afecțiuni determină creșterea stresului sistolic parietal la nivelul ventriculului

stâng deși gradientul presional transvalvular scade semnificativ.

### **Efectul administrării inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei la pacienții cu stenoză aortică calcificată și hipertensiune arterială.**

Hipertensiunea arterială se întâlnește la aproximativ 30% din pacienții cu stenoză aortică și la aproximativ 45% din pacienții cu scleroză aortică valvulară, fiind considerată unul din factorii implicați în apariția și progresia acestor leziuni. Prezența modificărilor valvulare de tip stenotic/sclerotic se asociază cu risc crescut cardiovascular iar reducerea presiunii arteriale ar trebui să aducă un beneficiu maxim privind diminuarea morbidității și mortalității cardiovasculare la această categorie de pacienți. Numeroase studii au demonstrat efectul favorabil al inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (IEC) asupra reducerii mortalității și morbidității la pacienții cu disfuncție sistolică a VS, diabet zaharat sau risc cardiovascular crescut și că acest efect este independent de reducerea presiunii arteriale. Identificarea ECA și angiotensinei II la nivelul valvei aortice calcificate sugerează indirect potențialul IEC de a încetini progresia leziunilor valvulare aortice. Medicația administrată uzual pentru reducerea presiunii arteriale sistemice trebuie folosită însă cu multă prudență la pacienții cu obstacol al tractului de ejecție al ventriculului stâng și debit cardiac fix, aceștia fiind sensibili la modificările de presarcină, contractilitate, rezistență vasculară periferică. Date recente arată însă că IEC pot fi folosiți în siguranță pe termen scurt la pacienții cu stenoză aortică și utilizarea lor poate aduce beneficii pacienților simptomatici<sup>(10,21,23,24,25)</sup>. Efectele hemodinamice favorabile ale IEC (captopril) la pacienții cu stenoză aortică severă simptomatică au fost demonstrate pentru prima dată de Sanchez și colab. care prin cateterism cardiac drept au evidențiat reducerea rezistenței vasculare periferice și creșterea debitului cardiac; nu au fost analizate efectele valvulare și coronariene ale medicației menționate<sup>(18)</sup>. Recent, în studiul SCOPE-AS, pentru aceeași categorie de pacienți cu funcție sistolică păstrată, utilizarea de ramipril este bine tolerată și urmată de o ameliorare a clasei funcționale. Aceleași efecte favorabile se obțin și prin utilizarea IEC la pacienții cu stenoză aortică medie și ușoară asimptomatici (10). Administrarea intracoronariană de enalapril reduce rapid disfuncția diastolică la pacienții cu stenoză aortică iar activarea SRAA este urmată în timp de fibroză cardiacă și alterare a parametrilor hemodinamici<sup>(26,27,28)</sup>.

Candil JJ și colab. au demonstrat că pacienții cu stenoză aortică semnificativă nu au un volum bătăie fix, acesta fiind în relație cu tonusul vascular periferic atât în repaus cât și la efort. Creșterea rezistenței vasculare periferice secundară întreruperii administrării de IEC determină

reducerea volumului bataie și a debitului cardiac chiar la pacienții cu stenoză aortică severă și funcție sistolică normală<sup>(21)</sup>. Această observație este concordantă cu ipoteza dublei sarcini ventriculare conform căreia sarcina sistolică extrinsecă reprezintă principalul determinant al performanței ventriculare chiar în prezența unui obstacol valvular sever. Datele prezentate aduc argumente în favoarea utilizării IEC pe termen scurt la pacienții cu stenoză aortică ce asociază hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă sau stenoza aortică severă la care nu se poate realiza protezarea valvulară; aceasta terapie trebuie administrată cu prudență în special în prezența disfuncției VS pentru a evita hipotensiunea simptomatică.

### Implicații privind progresia leziunilor.

Rata progresiei leziunilor valvulare la pacienții cu stenoză aortică cu valve calcificate este variabilă. Studii anterioare au identificat o serie de parametri hemodinamici predictor de evolutivitate și prognostic<sup>(5,14)</sup>. Valori crescute ale stroke work loss, gradientului presional și vitezei maxime transvalvulare, se asociază cu dezvoltarea mai rapidă a simptomelor, necesarul precoce de protezare și rată crescută a deceselor cardiovasculare. În plus, pentru un grad similar de obstrucție, un volum bătăie crescut se corelează cu o progresie mai rapidă a leziunilor valvulare. În concluzie, folosirea IEC la pacienții cu stenoză aortică trebuie analizată pentru fiecare caz în parte, luând în calcul și efectele potențial dăunătoare ale acestei medicații.

### CONCLUZII

1. Stenoza și scleroza aortică valvulară reprezintă etape diferite ale unui proces activ metabolic și enzimatic ce prezintă similitudini cu ateroscleroza. Factorii clasici de risc aterosclerotic, prin producerea injuriei endoteliale determină apariția leziunilor inițiale și progresia lor spre stenoză aortică.
2. Enzima de conversie a angiotensinei, angiotensina II și receptorii angiotensinei AT1 sunt prezenți la nivelul valvelor aortice sclerotice și stenotice sugerând că SRAA este implicat în producerea și progresia leziunilor valvulare menționate iar blocarea SRAA sau a receptorilor AT1 poate influența favorabil acest proces.
3. La pacienții cu stenoză aortică, hemodinamica transvalvulară este influențată de caracteristicile sistemului arterial. Asocierea hipertensiunii arteriale determină
  - reducerea fluxului transvalvular
  - creșterea ariei valvulare efective
  - reducerea gradientului presional transvalvular.Ventriculul stâng este supus unei sarcini duble, valvulară și arterială, ce determină creșterea importantă a stresului sistolic parietal în ciuda scăderii gradientului presional transvalvular.

4. IEC în administrare pe termen scurt influențează favorabil parametrii hemodinamici de efort ai pacienților cu stenoză aortică și hipertensiune arterială; sunt necesare studii prospective suplimentare, reevaluarea și nuanțarea recomandărilor de utilizare a IEC la pacienții cu valve aortice modificate de tip stenotic sau sclerotic ce asociază hipertensiune arterială sistemică.

### BIBLIOGRAFIE

1. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW. Association of aortic valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in elderly. *N Engl J Med*. 1999;341:142-147
2. Rugină M, Jurcuț R, Jurcuț C, Sălăgeanu A, Apetrei E. New insights in the pathogenesis and prognosis of aortic sclerosis. *Rom J Int Med* 2004,42 (2)
3. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, et al. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994; 90: 844-853
4. Rugină M, Jurcuț R, Jurcuț C, Sălăgeanu A, Apetrei E. Scleroza aortică – de la diagnostic la prognostic într-o entitate clinică nouă. *Rev.Rom. de Cardiologie*,2005,2,pag. 109-114
5. Rugină M, Jurcuț R, Jurcuț C, Sălăgeanu A, Apetrei E. Scleroza aortică – elemente de diagnostic și prognostic – revista *Stetoscop*-decembrie 2005
6. Olsen MH, Wachtell K, Bella JN. Effect of losartan versus atenolol on aortic valve sclerosis (a LIFE substudy). *The American Journal of Cardiology* 2004;94:1076-1080
7. Canterin FA, Huang G, Cervasato E, Faggiano P, Pavan D, Piazza R. Symptomatic aortic stenosis. Does systemic hypertension play an additional role? *Hypertension*.2003; 41:1268-1272
8. Olsen MH, Wachtell K, Bella JN. Aortic valve sclerosis relates to cardiovascular events in patients with hypertension (a LIFE substudy). *The American Journal of Cardiology*2005;95:132-136
9. Potter DD, Sobey CG, Tompkins PK, et al. Evidence that macrophages in atherosclerotic lesions contain angiotensin II. *Circulation* 1998;98:800-7.
10. Chockalingam A, Venkatesan S, Subramaniam T, et al. Safety and efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors in symptomatic severe aortic stenosis: symptomatic cardiac obstruction-pilot study of enalapril in aortic stenosis (SCOPE-AS). *Am Heart J* 2004;147:E19.
11. Apetrei E, Rugină M, Ciobanu-Jurcuț R, Mihăilă M, Caras I, Serbănescu F. Prevalența determinării unor mediatori solubili ai inflamației și răspunsului imun la pacienți cu ateroscleroză, stenoză aortică și sindrom metabolic. *Congresul Național de Cardiologie*. Poiana Brașov, România, 2004
12. Agmon Y, Khandheria B.K, Meissner I et al. - Aortic valve sclerosis and aortic atherosclerosis: different manifestations of the same disease? *J Am Coll Cardiol* 2001;38:827-34
13. Rugină M, Jurcuț R, Sălăgeanu A, Jurcuț C., Caras I, Serbănescu F, Apetrei E. Inflamația mecanism al apariției sclerozei aortice? *Congresul Național de Cardiologie*. Poiana Brașov, România, 2005
14. Apetrei E, Rugină Mihaela, Jurcuț Ruxandra, Sălăgeanu A, Jurcuț C., Caras Iuliana, Serbănescu Francisca Factori predictor ai apariției calcificărilor la pacienții cu scleroză aortică.

Congresul National de Cardiologie. Poiana Brasov, Romania, 2005

15. Diet F, Pratt RE, Berry GJ, et al. Increased accumulation of tissue ACE in human Atherotic coronary artery disease. *Circulation* 1996;94:2756-2767

16. Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D, et al. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation* 2000;101:1372-1378

17. O'Brien KD, Schavelle DM, Caulfield MT, McDonalds TO, Otto CM, Probstfield JL. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation* 2002;106:2224-2230

18. Bermejo J. The effect of hypertension on aortic valve stenosis. *Heart*. 2005;91:280-282

19. Kadem L, Dumesnil JG, Rieu R, Durand LG. Impact of systemic hypertension on the assessment of aortic stenosis. *Heart* 2005; 91:354-361

20. Briand M, Dumesnil JG, Kadem L, Tongue AG, Regis R. Reduced systemic arterial compliance impacts significantly on left ventricular afterload and function in aortic stenosis. *Am Coll Cardiol*, 2005; 46:291-298. Abstract

21. Jimenez-Candil J, Bermejo J, Yotti R, Cortina C, Moreno M, Cantalapiedra JL, Garcia Fernandez M. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors in hypertensive patients with aortic valve stenosis: a drug withdrawal study. *Heart* 2005; 91:1311-1318

22. Palta S, Pai AM, Gill KS, et al. New insights into the progression of aortic stenosis: implications for secondary prevention. *Circulation* 2000; 101:2497-502

23. O'Brien KD, Probstfield JL, Caulfield MT, Nasir K, Takasu J, Shavelle DM, Wu AH. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Change in Aortic Valve Calcium. *Arch Intern Med*. 2005; 165:858-862.

24. Martinez Sanchez C, Henne O, Arcea A. Efectos hemodinamicos del captopril oral en pacientes con estenosis aortica critica. *Arch Inst Cardiol Mex* 1996;66:322-330

25. O'Brien KD, Zhao XQ, Schavelle DM. Haemodynamic effects of the angiotensin converting enzyme ramipril, in patients with mild to moderate aortic stenosis and preserved left ventricular function *J Investig Med* 2004;52:185-91

26. Weinberg EO, Schoen FJ, George D. Angiotensin-converting enzyme inhibition prolongs survival and modifies the transition to heart failure in rats with pressure overload hypertrophy due to aortic stenosis. *Circulation* 1994;90:1410-1422

27. Fielitz J, Hein S, Mitrovic V, et al. Activation of cardiac renin-angiotensin system and increased myocardial collagen expression in human aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1443-1449

28. Reichek N, Wilson J, St John Sutton M, et al. Noninvasive determination of left ventricular end-systolic stress: validation of the method and initial application. *Circulation* 1982; 65:99-108. Abstract.



# SEMNIIFICAȚIA CLINICĂ ȘI EPIDEMIOLOGIA INSUFICIENȚEI CARDIACE DIASTOLICE

Daniela Toporan\*, Daniele Rovai\*\*

\*Clinica de Medicină Internă și Cardiologie; Spitalul de Urgență "Sf. Pantelimon", București; \*\*Institutul de Fiziologie Clinică CNR, Pisa, Italia

## INTRODUCERE

Epidemiologia și relevanța clinică a insuficienței cardiace diastolice sunt în prezent incomplet cunoscute, mult controversate și continuă să rămână o provocare pentru cardiologia contemporană.

În timp ce numeroase studii au elucidat istoria naturală, fiziopatologia, diagnosticul, prognosticul și terapia pentru insuficiența cardiacă cu disfuncție sistolică, se constată o considerabilă sărăcie a datelor similare în cazul pacienților cu insuficiență cardiacă și funcție sistolică prezervată.

## I. Importanța și dimensiunea problemei

Insuficiența cardiacă congestivă (ICC) constituie o problemă majoră de sănătate publică în țările dezvoltate, fiind o povară semnificativă deopotrivă pentru pacienți, serviciile de sănătate și societate.

Estimările curente atestă că ICC afectează peste 5 milioane de persoane în SUA, aproximativ 2% din populația adultă și 10% din populația vârstnică, iar peste 400 000 de noi cazuri sunt diagnosticate în fiecare an<sup>(1)</sup>.

Totodată sunt raportate circa 800.000-1 milion de internări în spital pentru insuficiență cardiacă, dintre care mai mult de 80% survin la pacienți în vârstă de peste 65 de ani.<sup>(1,2)</sup> ICC reprezintă singura boală cardio-vasculară majoră în creștere în SUA, fapt atribuit în principal tendinței de îmbătrânire a populației (mai mult de ¾ din pacienți au peste 65 de ani). În acest context, ICC a fost declarată "epidemie cardio-vasculară" și desemnată ca prioritate națională de cercetare<sup>(3)</sup>.

În ultimii ani, în special, rapoarte epidemiologice și clinice controlate efectuate asupra populației spitalizate au documentat faptul că un procent de 30-50% din pacienții cu ICC au funcția ventriculară stângă prezervată. În aceste cazuri sindromul de insuficiență cardiacă se consideră a fi determinat de anomalii ale funcției diastolice ventriculare, condiție definită în mod obișnuit insuficiență cardiacă diastolică (ICD)<sup>(2)</sup>. Trebuie subliniat că acest tip de insuficiență cardiacă a devenit o problemă cu semnificație clinică și epidemiologică în continuă creștere, preocupând tot mai mulți cardiologi din întreaga lume.

Pentru a înțelege amploarea fenomenului trebuie făcute câteva precizări, și anume:

– ICD determină peste 300 000 de spitalizări anual, fapt deloc de neglijat.

Pe de altă parte, studiile din ultimii ani au raportat la pacienții cu insuficiență cardiacă și funcție sistolică prezervată o rată a mortalității anuale ce variază între 8-17%<sup>(4)</sup> și, respectiv, 9-28%<sup>(5)</sup>. Deși reprezintă aproximativ jumătate din rata mortalității observate la pacienții cu disfuncție sistolică, această rată este de 3-4 ori mai mare comparativ cu mortalitatea lotului martor, de aceeași vârstă<sup>(5)</sup>.

– Rata spitalizării și a reinternărilor, durata și costul îngrijirilor medicale sunt mari și similare pentru toți pacienții cu insuficiență cardiacă, independent de funcția ventriculului stâng. Rata actuală a reinternărilor este de 40-50%, în cadrul căreia aproximativ jumătate se datorează recurenței bolii.

Reinternarea pentru cauze non-cardiace reflectă nu numai ponderea crescută a patologiei asociate la acești pacienți, dar și faptul că bolile acute au o evoluție mai severă la pacienții cu ICC. Durata spitalizării variază de la 4 la 8 zile, iar costul per pacient și pe spitalizare este de circa 4-9.000\$<sup>(6)</sup>.

Prin urmare, pacienții cu funcție sistolică prezervată supraviețuiesc de obicei mai mult, dar consumă același timp cu spitalizarea și determină o încărcătură financiară cel puțin egală a serviciilor de sănătate, față de cei cu insuficiență cardiacă sistolică (ICS).

În ultimul timp, pe baza mai multor studii documentate, a devenit tot mai clar că ICD este o afecțiune în principal a vârstnicilor și că sexul feminin are o predispoziție pentru a dezvolta acest tip de insuficiență cardiacă<sup>(7)</sup>.

Dacă coroborăm această informație cu perspectiva demografică în SUA, de exemplu - care prevede o dublare a populației peste 65 de ani în următorii 30 de ani și o longevitate mai mare a femeilor<sup>(4)</sup> - apare rapid evidentă dimensiunea reală a sindromului de ICD și se întrevăd consecințele pe termen lung pentru practica medicală.

## II. Disfuncția diastolică versus insuficiența cardiacă diastolică: definirea conceptelor

În prezent este cvasi-unanim acceptat că insuficiența cardiacă determinată de afectarea predominantă a funcției diastolice constituie o entitate bine definită denumită ICD.

Adresa pentru corespondență: Dr. Daniela Toporan, Clinica de Medicină Internă și Cardiologie – Spitalul de Urgență "Sf. Pantelimon" București, Șos. Pantelimon 340, Sector 2; email: dtoporan@hotmail.com; dtoporan@yahoo.com

Aceasta reprezintă o fracțiune importantă din totalul populației cu ICC (30-50%), are un prognostic rezervat și se asociază cu mortalitate și morbiditate semnificative.

Deoarece continuă să existe o controversă în jurul definiției disfuncției diastolice, pe de o parte, și a ICD, pe de altă parte, se impune delimitarea și precizarea exactă a celor două concepte.

Insuficiența cardiacă este un sindrom care se dezvoltă ca o consecință a unei afecțiuni cardiace și se recunoaște clinic printr-o constelație de semne și simptome produse de reacții complexe circulatorii și neurohormonale, ca răspuns la disfuncția cardiacă.

Definirea mecanismelor care generează sindromul clinic de insuficiență cardiacă necesită evaluarea deopotrivă a funcției sistolice și diastolice.

Când ICC are la bază o anomalie predominantă sau izolată a funcției diastolice, sindromul clinic respectiv este denumit ICD<sup>(8)</sup>.

ICD se caracterizează prin 3 elemente fundamentale: prezența semnelor și a simptomelor de insuficiență cardiacă, funcția sistolică a ventriculului stâng normală sau foarte ușor alterată (fracția de ejeție  $\geq 45\%$ ) și prezența de anomalii ale funcției diastolice (relaxare /compliantă)<sup>(9)</sup>.

Conceptul de disfuncție diastolică definește condiția în care există o anomalie a funcției mecanice în cursul diastolei. Aceasta survine atunci când unul sau ambele procese constitutive ale diastolei: relaxarea și /compliance suferă alungiri, întârzieri sau sunt incomplete, modificări care pot fi obiectivate prin măsurători în cadrul ecocardiografiei Doppler și a cateterismului cardiac<sup>(10)</sup>.

Prezența indicilor de disfuncție diastolică nu semnifică în mod automat și prezența unei ICD. Anomaliile funcției diastolice pot apărea în prezența sau absența sindromului clinic de ICD și pot apărea cu sau fără anomalii concomitente ale funcției sistolice<sup>(11,12)</sup>. În timp ce disfuncția diastolică exprimă o anomalie a proprietății mecanice, ICD reprezintă un sindrom clinic.

În acest sens, pacienții pot să prezinte disfuncție diastolică fără semne și simptome de insuficiență cardiacă (disfuncție diastolică asimptomatică) sau pot avea atât alterări ale funcției diastolice cât și sindrom de insuficiență cardiacă. Se estimează la ora actuală că aproximativ 5% din populație prezintă disfuncție diastolică moderată-severă izolată și circa 4-5% din populație are o funcție sistolică alterată, peste jumătate din aceste persoane fiind asimptomatice<sup>(13)</sup>.

În ceea ce privește terminologia utilizată pentru sindromul de insuficiență cardiacă diastolică și sistolică, asistăm în ultima vreme la divizarea pacienților cu ICC în 2 grupe: ICC cu fracție de ejeție prezervată și, respectiv, ICC cu fracție de ejeție alterată. Se ridică, firește, întrebarea: care terminologie este mai potrivită, deoarece termenii sunt echivalenți și descriu de fapt aceleași grupe de bolnavi.

Motivele care au stat la baza reținerii în a utiliza termenul

de ICD și au condus la apariția termenului de insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție prezervată se referă, în principal, la următoarele situații practice:

- dificultatea de a evalua cu acuratețe funcția diastolică;
- lipsa unor criterii standardizate și unanime de diagnostic pentru ICD:

- unii pacienți diagnosticați cu ICD nu au, de fapt, insuficiență cardiacă;

- unii pacienți diagnosticați cu ICD nu prezintă în realitate anomalii ale funcției diastolice;

- bolnavi cu ICD au și anomalii ale funcției sistolice.

Toate acestea nu pot însă determina anularea utilizării termenului de ICD, acesta rămânând practic mai potrivit dacă ne gândim că subliniază diferența fundamentală a mecanismelor fiziopatologice care generează insuficiența cardiacă. Ca o concluzie practică, termenii de ICD și insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție prezervată nu sunt concurențiali, nu se anulează unul pe celalalt, ci sunt practic sinonimi și pot fi utilizați în egală măsură pentru definirea categoriei de pacienți cu sindrom de insuficiență cardiacă și funcție diastolică alterată.

### III. Referințe istorice.

O lungă perioadă de timp eforturile cardiologilor din întreaga lume s-au concentrat spre studiul funcției sistolice a inimii. De aceea poate părea cel puțin curios că, mai ales în ultimii zece ani, a căpătat o amploare tot mai mare analiza în paralel și a funcției diastolice.

S-ar putea crede, la prima vedere, că ICD și studiul acestui sindrom a devenit o "modă" în cardiologia contemporană. Și, totuși, ideea de disfuncție diastolică nu este nouă.

Există anumite referințe istorice care atestă existența cu mult timp în urmă a preocupării pentru identificarea și investigarea funcției diastolice normale și patologice și stabilirea importanței disfuncției diastolice în apariția ICD.

Astfel, încă din anul 100 B.C. Galen sugera că inima se umple prin dilatarea activă a ventriculului drept<sup>(14)</sup>.

În 1877 Francois-Franck a concluzionat că cea mai mare umplere a ventriculului stâng se produce în cursul diastolei inițiale.

Un pas important l-a făcut Yandell Henderson care a descris în 1906 trei faze ale diastolei. El scria că "rata relaxării inimii este la fel de importantă ca și contracția sistolică"; "dacă inima unui om vârstnic se relaxează lent, capacitatea sa de efort fizic este limitată"<sup>(15)</sup>. Mai târziu, în 1949 a fost propus termenul de "elasticitate esențială" pentru a descrie proprietățile elastice pasive ale inimii<sup>(16)</sup>. În anii '70 au fost efectuate studii în vivo și în vitro vizând relaxarea ventriculului stâng, în condiții de sănătate și de boală<sup>(17)</sup>.

În anii '80 disfuncția diastolică a fost recunoscută ca o cauză obișnuită a insuficienței cardiace în prezența unei funcții sistolice intacte. Astfel, merită subliniat că în 1982 a fost descris practic pentru prima dată sindromul de insuficiență cardiacă cu funcția sistolică a ventriculului stâng prezervată de către Luchi RJ și colab. la bărbații vârstnici spitalizați cu ICC acută<sup>(18)</sup>. La scurt timp, în 1985, a apărut un prim articol despre pacienții cu funcție sistolică normală aparținând lui Topol et al, în *N Engl J Med* <sup>(19)</sup>.

Tot din acea perioadă se remarcă apariția și impunerea ecografiei Doppler ca metodă non invazivă extrem de valoroasă pentru evaluarea funcției diastolice <sup>(20-22)</sup>.

Anii '90 se leagă de apariția termenului de "diastologie" și de dezvoltarea rapidă și de succes a noilor modalități imagistice: Doppler tisular, rezonanța magnetică nucleară, care au permis o evaluare cât mai complexă a funcției cardiace, sistolice și diastolice <sup>(23)</sup>.

Anii 2000 au culminat cu perfecționarea și extinderea tehnicilor de cateterism cardiac, oferind practic standardul de aur în definirea cu mare precizie și acuratețe a parametrilor funcției diastolice.

#### IV. Epidemiologie descriptivă

În acest moment, datele epidemiologice referitoare la prevalența și prognosticul disfuncției diastolice sunt încă destul de sărace, comparativ cu epidemiologia disfuncției sistolice mult mai mult studiată și solid documentată.

Aceasta deoarece profilul clinic, istoria naturală și criteriile de diagnostic standardizate ale sindromului de ICD sunt încă controversate și insuficient clarificate.

Pe de altă parte, studiile recente au dovedit că există o multitudine de factori care influențează prevalența și prognosticul ICD, respectiv vârsta, sexul, metodele folosite pentru diagnostic, design-ul studiului, valoarea limită a fracției de ejeție admisă pentru a afirma că funcția sistolică este normală, ca și condiția patologică asociată.

În acest context devine și mai dificilă a interpreta datele finale obținute și, mai ales, a emite concluzii definitive.

Cu toate aceste obstacole și limite s-au acumulat, în special în ultimii 10 ani, o serie de date ce oferă informații destul de concludente referitoare la epidemiologia disfuncției diastolice care, deși într-o dinamică continuă, pot cel puțin caracteriza amploarea și complexitatea acesteia.

##### IV.1. Prevalența

Rapoarte relativ recente, pe baza unor observații largi populaționale, au estimat ca insuficiența cardiacă cu funcție sistolică prezervată reprezintă aproximativ 30-50% din cazurile spitalizate pentru insuficiență cardiacă simptomatică și chiar peste 50% în cazul populației vârstnice, peste 65 de ani <sup>(24,25,26,27)</sup>.

O sinteză a principalelor studii este redată în Tabelul 1. În ceea ce privește disfuncția diastolică izolată, analiza

populației peste 45 de ani cu funcție sistolică normală (respectiv fracție de ejeție  $\geq 50\%$ ) a arătat că 5,3% prezintă o disfuncție diastolică moderată-severă, în timp ce 17% au o disfuncție diastolică ușoară<sup>(13)</sup>. Aceste date sugerează ca disfuncția diastolică moderată-severă este la fel de obișnuită ca și disfuncția sistolică de aceeași gravitate, iar disfuncția diastolică ușoară ar avea o prevalență considerabil mai mare față de disfuncția sistolică.

Privind din această perspectivă, se poate ridica întrebarea dacă și în ce măsură disfuncția diastolică poate fi atribuită procesului natural al îmbătrânirii și cât este indusă de condițiile patologice asociate. Într-adevăr, se pare că factorul vârstă este cel mai important determinant și predispoziție la ICD. Care ar fi totuși explicația ?

##### a. Disfuncția diastolică și vârsta

Datele din literatură insistă asupra creșterii ICC cu vârsta și, în particular, la sexul feminin la care creșterea este dublă, de la grupa de vârstă 65-69 ani (6,6%) la vârsta de peste 85 de ani (14%)<sup>(3)</sup>.

Dacă analizăm prevalența ICD în populația cu ICC simptomatică din punctul de vedere al vârstei putem constata cu ușurință tendința evidentă de creștere a acesteia odată cu vârsta. Astfel, de la o prevalență de circa 15% la pacienții sub 50 de ani, se ajunge la aproximativ 33% la grupele de vârstă 50-70 ani și se atinge 50% și peste la persoanele >70 ani<sup>(1,8,28,29,30,31)</sup>.

Prin urmare, ICC crește cu vârsta, iar la persoanele vârstnice, mai ales femei, se asociază cu o prevalență mai mare a funcției sistolice prezervate.

Modificările biologice asociate vârstei pot constitui "per se" un factor esențial pentru creșterea prevalenței disfuncției diastolice la vârstnici. Creșterea fibrozei interstițiale și a hipertrofiei miocardice la această categorie de populație determină anomalii ale relaxării și complianței ventriculului stâng, obiectivate prin alterări ale pattern-ului fluxului de sânge intracardiac, ceea ce reflectă afectarea funcției diastolice<sup>(32)</sup>.

Pe de altă parte, trebuie subliniat că anomaliile diastolice sunt frecvent induse de condițiile patologice asociate, în principal de hipertensiunea arterială, hipertrofia ventriculului stâng, cardiopatia ischemică, diabetul zaharat, ceea ce explică creșterea prevalenței ICD la persoanele peste 65 de ani, la care se constată și cea mai mare incidență a acestor boli<sup>(33)</sup>.

Hipertensiunea arterială reprezintă practic cel mai important factor pentru dezvoltarea ICD, fapt stabilit încă cu mult timp în urmă de către Framingham Heart Study (34). Hipertrofia ventriculară stângă reflectă amprenta progresivă a hipertensiunii asupra inimii și constituie astfel un pas intermediar către precipitarea disfuncției diastolice. În acest sens, s-a demonstrat că circa 1 din subiecții cu hipertrofie ventriculară stângă prezintă anomalii diastolice la analiza fluxului Doppler.

Este interesant că hipertensiunea arterială și hipertrofia ventriculară stângă par să fie predictorii independenți pentru prevalența disfuncției diastolice.

Cu toate acestea, toți factorii de risc menționați anterior își lasă amprenta asupra funcționalității cardiace; de fapt, adaptările structurale și funcționale ale inimii care conduc în final la alterarea funcției diastolice sunt consecințele acțiunii în timp a bolilor asociate și care se adaugă modificărilor naturale induse de vârstă.

Dacă punem în balanță vârsta și patologia asociată, putem afirma pe baza datelor disponibile că un rol major în geneza și manifestarea ICD îl au factorii de risc, în timp ce factorul vârstă "per se" este un determinant în special al disfuncției diastolice adesea asimptomatice.

Trebuie subliniat că modificările cardiace naturale, de vârstă, predispun sau diminuează pragul pentru manifestarea clinică a ICD.

#### **b. Disfuncția diastolică și sexul feminin.**

Este foarte interesantă observația mai multor studii care atestă că, în grupul pacienților cu insuficiență cardiacă, femeile ar avea, mai mult decât bărbații, o funcție sistolică prezervată<sup>(6,7,27,28,32)</sup>.

Dacă ne gândim că jumătate din pacienții cu insuficiență cardiacă în SUA sunt femei (cifra estimată: 2,4 milioane), iar aproximativ 50% dintre acestea au o funcție sistolică normală, se poate aprecia prevalența crescută a ICD la sexul feminin<sup>(7)</sup>.

Iată, succint, câteva date concludente ale unor studii populaționale.

Investigatorii de la Framingham, Massachusetts, au găsit că printre 73 cazuri cu insuficiență cardiacă, 24 din 33 femei (73%) și 13 din 40 bărbați (33%) au avut o fracție de ejeție  $\geq 50\%$  (35). În Olmsted County, Minnesota, investigatorii au evaluat 137 cazuri de insuficiență cardiacă, dintre care 59 (43%) au avut o funcție sistolică prezervată. Dintre aceștia, 70% au fost femei, față de 41% femei din 78 pacienți cu funcție sistolică alterată<sup>(28)</sup>.

În mod similar, în Cardiovascular Health Study a fost observată o preponderență a sexului feminin în ceea ce privește disfuncția diastolică (24). Astfel, dintr-un total de 4842 de subiecți comunitari cu vârsta între 66-103 ani, 55% au avut funcție sistolică normală, femeile mai frecvent decât bărbații (67% versus 42%).

Dacă la grupe similare de vârstă și patologii asociată femeile prezintă mai mult decât bărbații o funcție sistolică normală, care ar fi explicația faptului că sexul feminin pare mult mai predispus la dezvoltarea ICD în comparație cu sexul masculin?

Într-adevăr, există diferențe cardio-vasculare fiziologice între cele 2 sexe care ar argumenta această predispoziție:

- Femeile au cord mai mic, artere coronare mai mici și o fracție de ejeție mai mare, ca și o presiune end-diastolică

a ventriculului stâng mai joasă și un volum ventricular stâng mai redus;

- Totodată, femeile au o frecvență cardiacă de repaus mai mare, probabil datorită hiperactivității simpatice, iar la efort nu manifestă o creștere prea mare a fracției de ejeție, ci își sporesc volumul end-diastolic pentru a crește volumul bătaie;

- Structura vasculară și reglarea miocardului diferă de asemenea.

Femeile dezvoltă mai frecvent hipertrofie concentrică ca răspuns la o varietate de condiții de încărcare. Deoarece au ventricul stâng mai mic și presiuni de umplere diastolică mai mici, conducând la o mai mare alungire ventriculară, contracția cardiacă este mai puternică în sistolă, conducând la prezența unui status hiperdinamic;

- În ceea ce privește factorii de risc precipitanți pentru ICD, femeile au mai frecvent hipertensiune arterială drept etiologie a insuficienței cardiace. Hipertensiunea arterială este întâlnită la 59% dintre femei și 39% dintre bărbați<sup>(7)</sup>. Este interesant că 70% dintre bărbați și 79% dintre femei au insuficiență cardiacă și antecedente de hipertensiune arterială.

De asemenea, diabetul zaharat s-a dovedit un puternic factor de risc pentru dezvoltarea insuficienței cardiace la femei față de bărbați. Astfel, înregistrările din studiul SOLVD au confirmat că femeile cu ICC au mai frecvent diabet zaharat față de bărbații cu aceeași afecțiune (49,3% femei versus 37,2% bărbați)<sup>(36)</sup>.

Trebuie menționat că, din păcate, sunt relativ puține studii disponibile referitoare la problematica ICD în rândul sexului feminin. Aceasta este consecința faptului că marile trialuri clinice au înrolat predominant sau exclusiv bărbați, rezultatele fiind extrapolate și la femei, acestea fiind excluse din studii pentru că femeile cu ICC au, de obicei, o vârstă mai înaintată și o fracție de ejeție mai mare.

Pentru moment este important să recunoaștem diferențele fiziologice cardio-vasculare între bărbați și femei, urmând ca trialurile ulterioare să înroleze în egală măsură femeile cu ICC și să ajute astfel la posibilitatea standardizării terapiei și pentru disfuncția diastolică.

Sintetizând, se poate spune că rapoartele epidemiologice converg prin a susține că ICD este frecvent asociată cu vârsta avansată, sexul feminin și factori de risc (în principal hipertensiune arterială), condiții în care prevalența sa este maximă.

#### **IV.2. Morbiditatea.**

Morbiditatea ICD este destul de importantă, implicând frecvente vizite medicale la domiciliul pacientului, frecvente reinternări și o cheltuială semnificativă a resurselor de sănătate. Dacă ne gândim că în primul an de la externare aproape 50% dintre pacienții cu ICD sunt reinternați, putem avea o idee clară despre complexitatea problemei.

Oricum, rata morbidității este aproape identică cu cea a pacienților cu insuficiență cardiacă sistolică.

Datele epidemiologice disponibile confirmă că și morbiditatea este influențată în mod decisiv de vârstă astfel că, de la 25% la vârsta sub 50 de ani (reflectând rata reinternării la un an) cifra, practic, se dublează la 50% pentru grupele de vârstă 50-70 ani și peste 70 ani (8).

Când ne referim la morbiditate trebuie să analizăm, în egală măsură, mai multe elemente, respectiv reinternarea atât pentru cauze cardiace cât și pentru cauze non cardiace și timpul scurs de la externare la reinternare, precum și statusul funcțional sau, mai bine zis, declinul funcțional al pacientului în timp, care reflectă de fapt calitatea vieții acestuia și evoluția sa în timp.

Evaluarea declinului funcțional presupune atât evaluarea gradului de dispnee și a limitării activității datorită dispneei (de fapt încadrarea bolnavului în clasa funcțională NYHA –New York Heart Association), dar și aprecierea declinului în ADL (Activities of Daily Living).

Limitarea în ADL se apreciază utilizând scala Katz ADL, respectiv pacienții relatează dacă au necesitat ajutor în efectuarea unor activități curente în luna anterioară internării.

Incapacitatea se certifică atunci când pacientul necesită ajutor sau nu poate să facă singur cel puțin una din următoarele activități: mers într-o cameră mică, spălat, îmbrăcat, mâncat, mișcarea de la pat la scaun și utilizarea toaletei.

Toate aceste detalii concură la stabilirea cât mai exactă a prognosticului ICD, în comparație cu insuficiența cardiacă sistolică. Un studiu recent publicat al lui Smith și Colab<sup>(11)</sup> efectuat din această perspectivă complexă a calității vieții este extrem de valoros prin datele obținute, privind față în față ICD și ICS.

Astfel, analizând pe o perioadă de 6 luni 413 pacienți, dintre care aproape jumătate (48%) au avut fracție de ejeecție prezervată sau ușor scăzută (> 40%), s-a observat că nu a existat nici o diferență între grupul cu fracție de ejeecție conservată și cel cu fracție de ejeecție alterată în ceea ce privește rata reinternărilor, atât pentru cauze cardiace (46% versus 46%), cât și pentru cauze non cardiace (16% versus 22%) și timpul scurs de la externare la reinternare măsurat în zile: 71+/-57 zile pentru reinternare de cauză cardiacă la cei cu ICD față de 57+/-48 zile la cei cu ICS și, respectiv, 119+/-72 zile pentru reinternări de alte cauze la cei cu ICD, față de 113+/-74 zile la cei cu ICS.

În ceea ce privește declinul funcțional, s-a observat un declin în ADL la 30% din pacienții cu FE prezervată versus 23% la cei cu FE depresată, iar dispneea severă s-a înregistrat la 25% din cei cu ICD versus 20% la cei cu ICS. În concluzie, pacienții cu ICD prezintă ceva mai multă limitare funcțională la internare și în perioada următoare, astfel că prognosticul lor nu este mai bun în comparație cu bolnavii cu ICS.

Totodată merită o atenție deosebită și studiul lui Philbin și Colab. (6) care urmărește aceleași variabile la aceleași categorii de bolnavi, obținând rezultate finale ce permit aceeași concluzie: nici o diferență semnificativă privind rata reinternărilor și calitatea vieții pe o durată de 6 luni la bolnavii cu FE prezervată față de cei cu FE depresată.

Astfel se poate constata că traiectoria clinică a ICD nu este atât de benignă cum se credea inițial. Pacienții cu ICD au o morbiditate încărcată, cu o rată crescută a reinternărilor, ca și o calitate a vieții alterată, exprimată prin incapacitate și prin simptomele accentuate în perioada de după spitalizare. De aceea, ICD poate fi privită deopotrivă ca o “povară” pentru serviciile de sănătate ale societății, dar și ca o “amenințare” în grupa mare a bolnavilor cu ICC.

### **IV.3. Mortalitatea.**

Din punctul de vedere al mortalității, prognosticul pacienților cu ICD pare mai favorabil cel puțin pe termen scurt în comparație cu al celor cu ICS, dar depășește cu mult rata mortalității grupului de control pentru aceeași vârstă.

Astfel, rata mortalității anuale înregistrate la pacienții cu ICD oscilează larg între 1,3% și 17,5% (18,37,38,39), cu o medie de aprox.5%-8%, în comparație cu rata anuală a mortalității pentru pacienții cu ICS de aproximativ 15-20%. Deși mortalitatea în rândul pacienților cu ICD este semnificativ mai redusă față de a celor cu ICS, procentul este net crescut față de a grupului martor, cu o rată de numai 1%<sup>(8)</sup>. Influența condiției patologice de origine a insuficienței cardiace poate explica în bună măsură rezultatele disparate privitoare la mortalitatea din ICD. În acest sens, este semnificativ faptul că dacă de pildă sunt excluși pacienții cu boală coronariană, rata mortalității anuale pentru ICD izolată este de aproximativ 2-3%. Menționăm că cea mai joasă valoare pentru rata mortalității anuale, de 1,3%, a fost raportată într-un studiu al lui Brogan et al (38) care a inclus subiecți cu disfuncție diastolică izolată (și excluși bolnavii cu boală coronariană); vârsta pacienților a fost de asemenea mai mică (Tabel 2).

Un alt factor determinant al mortalității îl constituie vârsta. Ca și în cazul prevalenței și morbidității, mortalitatea în ICD crește semnificativ cu vârsta. Datele disponibile atestă că rata mortalității la 5 ani este de 15% la vârsta sub 50 de ani, ajunge la 33% la grupa de vârstă 50-70 de ani și atinge 50% la pacienții peste 70 de ani. Astfel, la vârstnicii peste 70 de ani rata mortalității pentru ICD și ICS sunt practic echivalente<sup>(6,8,31)</sup>. Studii incluzând pacienți cu ICD, cu vârsta medie între 55 și 71 de ani și cu o prevalență a bolii coronariene între 14 și 67% au raportat o mortalitate anuală de 3-9%. O observație interesantă desprinsă din analiza Cardiovascular Health Study<sup>(40)</sup> arată că, în ciuda unei mortalități mai reduse datorită prevalenței sale mai mari la populația vârstnică, ICD are un risc substanțial mai mare populațional, generând 7,5% din mortalitatea globală, comparativ

cu ICS ce determină circa 4,8% din mortalitatea globală. Aceste cifre susțin faptul că ICD are implicații mult mai mari pentru sănătatea publică față de ICS.

În timp a devenit larg acceptat faptul că pacienții cu ICD ar avea un prognostic mai bun decât al celor cu ICS, fapt derivat din observația că rata mortalității este în general invers corelată cu statusul funcției ventriculare (nivelul fracției de ejeție).

Analizând cu atenție rezultatele studiilor efectuate asupra mortalității în ICC (Tabel 2) se poate observa o tendință, anume că cele care au raportat un prognostic mai bun pentru ICD au inclus pacienți mai tineri (vârsta medie sub 65 ani) <sup>(38,41,42)</sup>.

Din contră, studiile care nu au evidențiat o diferență în supraviețuire între cele 2 categorii de bolnavi, cu și fără funcție sistolică prezervată, au examinat în general populația vârstnică peste 65 de ani <sup>(2,6,11,28,35,43,44)</sup>.

Este, de altfel, binecunoscută prevalența mai mare a ICD la vârstnici.

Concluzia practică desprinsă din aceste studii ar fi aceea că la vârstnici sindromul de insuficiență cardiacă are un prognostic rezervat uniform, independent de nivelul funcției ventriculare.

Cu toate că datele diferă chiar și între studiile care au inclus numai vârstnici, unele raportând o rată a mortalității mai mică pentru ICD, aceste diferențe se datorează altor variabile precum: utilizarea unor criterii mai puțin specifice pentru diagnostic, nu a criteriilor Framingham, și care au putut conduce la includerea unor pacienți cu simptome non cardiace, sau excluderea din studiu a anumitor factori de risc cum ar fi pacienții cu ICC și boală coronariană la care mortalitatea este net superioară altor condiții patologice.

Independent de aceste aspecte, studiile observaționale mari care au inclus pacienți cu ICC converg în a susține că deși rata mortalității pe termen scurt poate fi mai mică la pacienții cu ICD, totuși analiza pe termen lung arată o rată a mortalității cvasi-similară pentru ambele grupe de pacienți, cu și fără funcție sistolică prezervată, în special la cei peste 65 de ani (6,9,11).

Recent, indicatorii ecoDoppler de disfuncție diastolică au făcut posibilă prevederea morbidității și mortalității pacienților cu ICC. Unii indicatori sunt predictori independenți ai mortalității în ICC și ai reinternărilor pentru agravarea decompensării (45), în timp ce alții pot fi considerați predictori independenți pentru mortalitatea globală <sup>(46)</sup>.

#### ***V. Date bazate pe experiența personală.***

În România, ca în majoritatea țărilor europene, nu există încă date epidemiologice suficiente și concludente referitoare la ICD.

Această situație se datorează mai multor aspecte, cum ar fi: lipsa îndelungată a unor criterii unanim acceptate pe

baza unui consens de definire a ICD, heterogenitatea mai mare a cazurilor, preocuparea mai restrânsă a cardiologilor pentru cercetarea insuficienței cardiace cu funcție sistolică prezervată, precum și controversele care continuă în jurul ICD. În ce măsură este ICD o entitate reală, de sine stătătoare, sau este expresia neputinței noastre ca, în limita mijloacelor de explorare curente de care dispunem, să nu reușim întotdeauna să identificăm coexistența unei disfuncții sistolice latente sau să evităm o eroare de diagnostic ?

Se pare că studiile clinice disponibile în prezent și menționate anterior nu sunt suficient de convingătoare pentru nici una dintre variante.

Rămâne, deocamdată, ca, până la întocmirea unui registru național de ICD, experiența fiecărui Centru de cardiologie să constituie câte un punct de referință în sprijinul argumentării unei anume fațete a complexei și mult disputatei ICD.

Din acest punct de vedere, cazuistica proprie a Clinicii de Medicină Internă și Cardiologie a Spitalului de Urgență "Sf. Pantelimon" prezentată recent la Congresul Federației Europene de Medicină Internă de la Paris a suscitată un interes deosebit (50).

Experiența personală se bazează pe un număr de 944 de pacienți internați în clinică cu diagnosticul de ICC, în perioada 2003-2005. Vârsta medie a fost de 74 de ani, iar sexul feminin a predominat (62%).

Diagnosticul de ICD a fost stabilit pe baza criteriilor recomandate de Grupul european de studiu al ICD<sup>(9)</sup> și fiecare pacient a fost evaluat ecocardiografic din punctul de vedere al funcției sistolice și al celei diastolice.

Un număr de 349 de cazuri (37%) a avut o fracție de ejeție  $\geq 50\%$  și disfuncție diastolică la analiza Doppler pulsant a fluxului transmitral (grupul I -ICD), iar 595 de pacienți (63%) au prezentat o disfuncție sistolică severă, cu o fracție de ejeție  $\geq 40\%$  (grupul II- ICS). Am exclus din studiu bolnavii cu valvulopatii severe, cei aflați în fibrilație atrială și cei cu pericardită lichidiană, în scopul unei evaluări cât mai acurate a funcției diastolice.

Este semnificativă gravitatea cazurilor de la internare pentru ambele grupe de bolnavi (în medie, 61% clasa IV NYHA și 24% clasa III NYHA).

Analiza parametrilor demografici, clinici, biomorali și paraclinici au relevat asocierea mult mai frecventă a ICD cu vârsta avansată, cu sexul feminin, cu obezitatea, hipertensiunea arterială, insuficiența renală cronică și diabetul zaharat, iar ecocardiografia a demonstrat la aceste cazuri în principal existența hipertrofiei ventriculului stâng și a disfuncției diastolice de tip relaxare întârziată.

Dincolo de aceste aspecte, mult mai relevante sunt datele obținute din analiza comparativă a evoluției pe termen scurt, la 3 luni și, respectiv 1 an, a cazurilor cu ICD, față de cele cu ICS. Am urmărit calitatea vieții după externare din punctul de vedere al clasei funcționale NYHA și a

declinului în ADL (datele au fost redată în graficul 1), rata reinternărilor în spital pentru agravarea insuficienței cardiace sau pentru altă cauză (grafic 2), ca și rata mortalității pe perioada analizată, la cele două grupe (grafic 3).

Este semnificativ că, dacă prin prisma acestor parametri, pacienții cu ICD par a avea inițial un prognostic mai favorabil la 3 luni de la externare, datele după un an certifică o evoluție cvasi-asemănătoare cu a grupului cu ICS din punctul de vedere al declinului funcțional, al reinternărilor de orice cauză și al ratei mortalității (mortalitate destul de înaltă la un an: 29% la grupul cu ICD și 33% la grupul cu ICS, dată fiind severitatea cazurilor de la internare, prin natura specificului de urgență al spitalului nostru).

Concluzia noastră este că ICD nu este echivalentă și nu poate "asigura" o evoluție favorabilă pe termen scurt, iar semnificația și severitatea ICD nu trebuie niciodată subestimate în raport cu ICS.

### VI. Costul ICD.

Deși sunt puține informații disponibile referitoare la costul pe care îl presupune îngrijirea pacienților cu ICD, se poate face totuși o estimare indirectă pe baza unor date care deja se cunosc.

Astfel, se știe că ICD are o mare prevalență ce oscilează între 30-50% din populația cu ICC, iar rata reinternărilor pare cvasi similară cu a bolnavilor cu disfuncție sistolică, fiind de circa 40-50% anual. Durata de spitalizare este, în medie, de 6 zile (oscilând între 4 și 9 zile) pentru ambele grupe de pacienți, iar costul unei spitalizări este în medie de 6963\$ (variind între 4629\$ și 9946\$) <sup>(6)</sup>.

Utilizarea terapiei medicamentoase și vizitele medicale la domiciliul pacienților constituie un alt cost semnificativ per pacient cu ICD, care însă nu se cunoaște.

Pe baza acestor informații se poate face o estimare aproximativă a costului insuficienței cardiace cu funcție sistolică prezervată care se situează probabil la 25% din totalul costului pentru tratarea pacienților cu ICC, estimat la 15-40 miliarde \$ anual în SUA <sup>(47)</sup>.

În acest fel putem percepe dimensiunea reală a ICD și înțelege povara pe care aceasta o reprezintă pentru serviciile de sănătate publică și pentru societate în general.

### VII. Relevanța clinică.

ICD poate constitui o capcană pentru clinician, care pe baza datelor epidemiologice poate fi tentat a considera că toți pacienții cu insuficiență cardiacă și funcție sistolică prezervată prezintă automat și disfuncție diastolică.

În realitate, oare pot fi priviți toți pacienții cu diagnostic clinic de ICC și funcție sistolică ventriculară normală evaluată ecocardiografic ca având ICD ?

Răspunsul este cu siguranță: NU.

Acest grup de pacienți este unul extrem de heterogen. Deși o bună parte dintre ei au cu adevărat disfuncție diastolică,

există un subgrup a cărui pondere nu se cunoaște exact la care funcția diastolică este normală.

Disfuncția diastolică reală apare fie ca urmare a alterării procesului activ energo-dependent al relaxării ventriculare, fie prin afectarea complianței, prin alterarea proprietăților elastice pasive.

Astfel, relaxarea este afectată în special de ischemia miocardică, hipertrofie, creșterea postsarcinii, vârsta, în timp ce tulburările de complianță sunt induse în principal de creșterea fibrozei miocardice în afecțiuni precum: diabetul zaharat, boli infiltrative ca amiloidoza și sarcoidoza, boli de depozit ca hemocromatoza. Anumite boli ale pericardului pot scădea complianța miocardică prin acționare ca factor de constrângere extra miocardic <sup>(1)</sup>.

În practică, cele mai obișnuite condiții asociate cu disfuncția diastolică includ vârsta, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, hipertrofia ventriculară stângă de diverse cauze, boala coronariană, cardiomiopatia hipertrofică, cardiomiopatiile infiltrative (ca amiloidoza și sarcoidoza) și fibroelatoza endocardică (Tabel 3).

În timp ce la unii pacienți unele din aceste condiții pot coexista, la alții apariția disfuncției diastolice poate rămâne inexplicabilă.

Este important a avea permanent în minte situațiile în care un pacient cu semne și simptome de insuficiență cardiacă și cu funcție sistolică normală poate să nu aibe în realitate și o disfuncție diastolică:

- Mai întâi și cel mai evident atunci când diagnosticul de ICC este stabilit eronat. Există simptome și semne, precum dispneea, tusea, tahicardia, ralurile pulmonare și edemele periferice care nu sunt specifice pentru insuficiența cardiacă și pot apare și în afecțiuni non cardiace precum, cel mai frecvent, în boala pulmonară cronică obstructivă și fibroza pulmonară.
- Lipsa de acuratețe în măsurarea fracției de ejeție și care poate conduce la încadrarea greșită a pacientului cu ICC în grupa celor cu funcție sistolică normală. Se știe că măsurătorile fracției de ejeție diferă în principal în funcție de tehnica folosită (ecografică, nucleară ș.a.) și de calitatea examinării (funcție de fereastra ecografică a pacientului).
- Frația de ejeție poate fi în unele situații supraestimată din cauza afecțiunii de bază, așa cum se întâmplă în particular în cazul regurgitațiilor valvulare, ceea ce duce la o incorectă încadrare a pacientului în categoria cu funcție sistolică normală, când de fapt el poate avea o severă alterare a contractilității miocardice (de exemplu, o evaluare a fracției de ejeție în cazul regurgitațiilor mitrale importante prezente la bolnavii cu cardiomiopatie dilatativă).
- Disfuncția sistolică tranzitorie a ventriculului stâng întâlnită în diverse situații, precum: ischemia miocardică, puseul hipertensiv, miocardita, tahiaritmiile, cardiomiopatia alcoolică etc. și care odată corectate medical într-o perioadă de timp limitată conduc la normalizarea funcției sistolice (48).

• Obstacole mecanice, precum mixomul atrial stâng și stenoza mitrală cresc presiunea de umplere ventriculară, dar nu alterează propriu zis proprietățile diastolice ale miocardului.

Prin urmare se poate constata că există explicații alternative pentru simptomele pacienților diagnosticați cu ICC, iar diversele etiologii ale ICD au efecte diferite asupra celor două procese ale diastolei, care pot răspunde în mod diferențiat intervențiilor terapeutice.

### VIII. Concluzii.

• În ultimii ani asistăm la o recunoaștere tot mai largă a magnitudinii și importanței conceptului de ICD.

Prezența insuficienței cardiace cu preservarea funcției sistolice este semnificativă, reprezentând 30-50% din totalul pacienților cu ICC.

Cu toate acestea, cunoștințele referitoare la epidemiologia, istoria naturală, fiziopatologia, diagnosticul și terapia acestei entități sunt încă limitate (49).

• Trialurile referitoare la ICC au exclus mult timp pacienții cu fracție de ejeție normală, în special de sex feminin și s-au centrat asupra disfuncției sistolice, lăsând mulți medici confuzi și indeciși în abordarea practică a bolnavilor cu ICD; pentru mulți clinicieni insuficiența cardiacă continuă să fie aproape similară cu disfuncția sistolică.

• Rapoarte recente provenind din studii largi populaționale indică faptul că peste 50% dintre pacienții peste 65 de ani cunoscuți cu ICC au o funcție sistolică preservată.

Se acceptă că există modificări cardiace induse de vârstă care predispun sau scad pragul pentru manifestarea ICD, mai ales în contextul unei patologii asociate.

Printre principalii factori de risc pentru disfuncția diastolică se numără hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, hipertrofia ventriculară stânga și boala coronariană.

ICD este mai obișnuită la femeile în vârstă decât la bărbați, la care istoricul de hipertensiune arterială este aproape invariabil prezent.

Se constată, de asemenea, un important efect al ICD asupra morbidității (rata spitalizărilor recurente la 1 an - în general de 50% - și costurile îngrijirilor medicale sunt similare cu ale pacienților cu ICS) și asupra mortalității (rata mortalității la 5 ani este de 25-35%, comparabilă cu cea a pacienților cu ICS, deși pe termen scurt, la 3 luni, 6 luni și un an anumite studii au raportat o mortalitate mai scăzută pentru ICD). Mortalitatea este de 4 ori mai mare la pacienții cu ICD comparativ cu lotul martor, de aceeași vârstă și fără insuficiență cardiacă.

• Conceptul de ICC cu funcție sistolică preservată rămâne încă un concept heterogen, incluzând deopotrivă cazurile care prezintă o clară și certă alterare a funcției diastolice, dar și cazuri pentru care există explicații alternative la simptomele "IC-like". Acest fapt derivă din dificultățile încă prezente în diagnosticarea cu maximă acuratețe a disfuncției diastolice pentru care nu există un gold standard non invaziv pentru evaluare și nici criterii standardizate și unanim acceptate pentru definirea acesteia.

• În lumina prevalenței înalte, a costurilor excesive, a morbidității și mortalității semnificative dovedite pentru ICD, se impune încetarea controverselor asupra existenței sale și continuarea prevenirii și tratării cu maximă eficiență a acestei entități, a cărei pondere în cadrul încărcării sociale globale a ICC este majoră și de necontestat.

Studiul -referință bibliografică-	Design-ul studiului/centrul medical de referință	Numărul de pacienți cu ICC	Vârsta medie (ani)	Tehnica imagistică	Funcția normală a ventriculului stâng (criteriu ecografic)	Prevalența (%) funcției sistolice prezervate
<b>Pernenkil</b> et al (2)	P/RH	683	81	Eco	FEVS $\geq$ 50	34,1
<b>Smith</b> et al (11)	P/RH	413	72	Eco	FEVS $\geq$ 50	48
<b>Kitzman</b> et al (24)	P/MC	272	79	Eco	FEVS $\geq$ 55	55
<b>Senni</b> et al (28)	R/RH	137	77,8	Eco	FEVS $\geq$ 50	43
<b>Vasan</b> et al (35)	P/C	73	73	Eco	FEVS $\geq$ 50	51
<b>McDermott</b> et al (37)	R/RH/ CH	298	72	Eco	FEVS > 50	31
<b>Brogan</b> et al (38)	R/RH	53	55	<b>Angiografia radioisotopică</b>	FEVS $\geq$ 50	100

Tabel 1. Prevalența funcției sistolice prezervate la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă - Sinteza studiilor clinice-. P: prospectiv, R: retrospectiv, RH: centru de referință; CH: spital comunitar; MC: studiu multicentric; Eco: ecocardiografia;

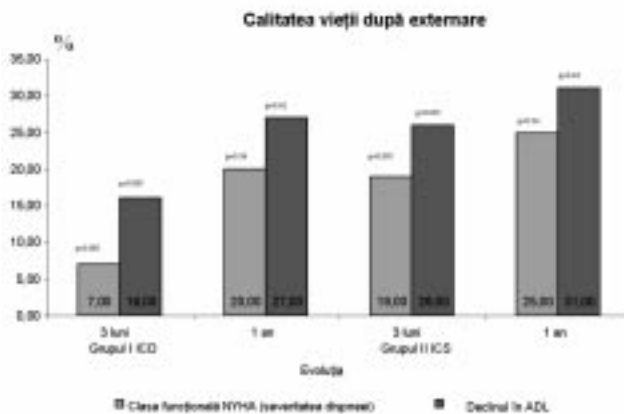


Studiul (referința bibliografică)	Număr pacienți cu ICC (% ICD)	Vârsta medie (ani)	Mortalitate ICS (%)	Mortalitate ICD (%)	Valoare p ICS vs. ICD
<b>Vârsta medie &lt; 65 ani</b>					
Cohn et al (41)	623 (13)	ICD : 60±7 ICS : 58±8	19 (1an)	8 (1 an)	0,0001
Ghali et al (42)	78 (28)	ICD : 60±11 ICS : 59±14	24 (1an) 46 (2 ani)	22 (1 an) 26 (2 ani)	0,04
Brogan et al (38)	53 (100)	55	-	1,3 (1 an)	-
<b>Vârsta medie &gt; 65 ani</b>					
Pernenkil et al (2)	501 (34)	ICD : 81±6 ICS : 78±6	38 (1an)	28 (1 an)	0,045
Philbin et al (6)	1291 (24)	ICD : 75±11 ICS : 74±11	23 (6 luni)	17 (6 luni)	0,04
Smith et al (11)	413 (48)	ICD : 73±11 ICS : 70±11	21 (6 luni)	13 (6 luni)	0,02
Senni et al (28)	137 (43)	ICD : 78±12 ICS : 74±13	24 (1 an)	24 (1 an)	NS (0,369)
Vasan et al (35)	73 (51)	ICD : 72±9 ICS : 74±7	64 (5 ani)	32 (5 ani)	0,023
McDermott et al (43)	192 (46)	ICD : 73 ICS : 72	35 (27 luni)	30 (27 luni)	NS (0,78)
Chen et al (44)	83 (54)	ICD : 79±13	-	29 (1 an) 39 (2 ani) 60 (3 ani)	-

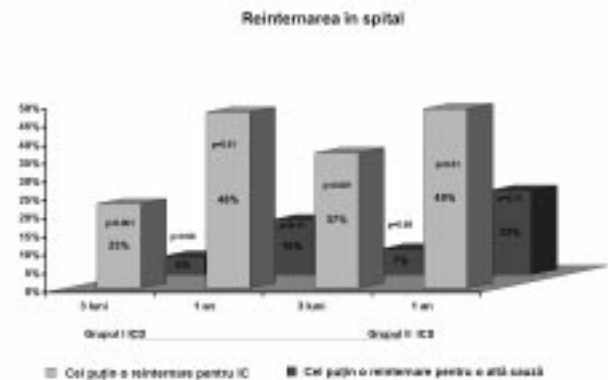
**Tabel 2. Rata mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă diastolică(ICD) și insuficiență cardiacă sistolică(ICS) – Studii comparative**

- 1a. Disfuncția diastolică prin anomalii de relaxare a ventriculului stâng
  - Hipertrofia ventriculară stângă (ex: HTA, CMP obstructivă, stenoza aortică)
  - Cardiopatia ischemică
  - Cardiomiopatiile dilatative
  - Stări hiperchinetice (ex: infecții, anemie, tahiaritmii, tireotoxicoză)
  - Vârsta
- 1b. Disfuncție diastolică prin alterarea complianței
  - Diabetul zaharat
  - Boli infiltrative miocardice (amiloidoza, sarcoidoza)
  - Boli miocardice de depozit (hemocromatoza)
  - Boli endomiocardice (fibroza endomiocardică)
  - Boli pericardice (pericardita constrictivă, tamponada)
  - Vârsta
2. Diagnostic eronat de ICC (ex: boala obstructivă cronică pulmonară)
3. Măsurători inadecvate ale fracției de ejeție a ventriculului stâng
4. Supraestimarea fracției de ejeție a ventriculului stâng (ex: regurgitarea mitrală)
5. Disfuncția sistolică tranzitorie a ventriculului stâng (ex: puseu hipertensiv, tahiaritmie, ischemie, miocardita, droguri)
6. Obstrucție mecanică a tractului de intrare a ventriculului stâng (ex: stenoza mitrală, mixom atrial stâng).

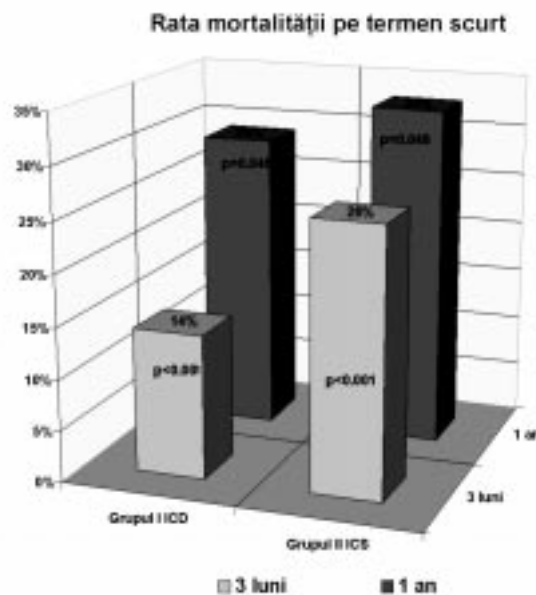
**Tabel 3. Cauzele insuficienței cardiace cu funcție sistolică prezervată**



Grafic 1



Grafic 2



Grafic 3

**BIBLIOGRAFIE**

1. Dauterman KW, Massie BM, Gheorgiade M. Heart failure associated with preserved systolic function: A common and costly clinical entity. *Am Heart J* 1998;135:S310-S319.
2. Pernenkil R, Vinson JM, Shah AS, Beckham V, Wittenberg C, Rich MW. Course and prognosis in patients 70 years of age with congestive heart failure and normal versus abnormal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 1997;79:216-219.
3. Kitzman DW. Diastolic heart failure in the elderly. *Heart Fail Rev* 2002;7(1):17-27.
4. Sweitzer NK, Stevenson LW. Diastolic heart failure: miles to go before we sleep. *Am J Med* 2000;109:683-685.
5. Vasani RS, Benjamin EJ. Diastolic heart failure-no time to relax. *N Engl J Med* 2001; 344(1):56-58.
6. Philbin EF, Rocco TA, Lindenmuth NW, Ulrich K, Jenkins PL. Systolic versus diastolic heart failure in community practice: clinical features, outcomes, and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Med* 2000; 109:605-613.
7. Richardson LG, Rocks M. Women and heart failure. *Heart and Lung* 2001;30(2):87-97.
8. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I. Diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002; 105:1387-1393.
9. Working Group Report: How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1998;19:990-1003.
10. Banerjee P, Banerjee T, Khand A, Clark AL, Cleland JGF. Diastolic heart failure: neglected or misdiagnosed? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(1):138-141.
11. Smith GL, Masoudi FA, Vaccarino V, Radford MJ, Krumholz HM. Outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(9):1510-1518.

12. Zile MR. Heart failure with preserved ejection fraction: is this diastolic heart failure? Editorial comment. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(9):1519-1522.
13. Rodeheffer RJ. Epidemiology and screening of asymptomatic left ventricular dysfunction. *J Cardiac Fail* 2002; 8(6 Suppl): S253-S257.
14. Klein AL, Scalia GM. Diseases of the pericardium, restrictive cardiomyopathy and diastolic dysfunction. In: Topol EJ, editor. *Comprehensive Cardiovascular medicine*. Philadelphia. New York: Lippincott-Raven Publishers; 1998:669-735.
15. Poole-Wilson PA. Diastolic function and heart failure: an overview. *Eur Heart J* 1990; 11(Suppl):1
16. Wiggers CJ. *Physiology in health and disease* (5 ed.) Philadelphia: Lea & Febiger, 1949.
17. Gaasch WH, Quinones MA, Waisser E, et al. Diastolic compliance of the left ventricle in man. *Am J Cardiol* 1975; 36:193-201.
18. Luchi RJ, Snow E, Luche JM. Left ventricular function in hospitalized geriatric patients. *J Am Geriatr Soc* 1982; 30:700-705.
19. Topol EJ, Traill TA, Fortuin NJ. Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *N Engl J Med* 1985; 312:277-283.
20. Nishimura RA, Housmans PR, Hatle LK, Tajik AJ. Assessment of diastolic function of the heart: background and current applications of Doppler echocardiography. Part I. Physiologic and pathophysiologic features. *Mayo Clin Proc* 1989 Jan; 64:71-81.
21. Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, Tajik AJ. Assessment of diastolic function of the heart: background and current applications of Doppler echocardiography. Part II. Clinical studies. *Mayo Clin Proc* 1989 Feb; 64:181-204.
22. Shah PM, Pai RG. Diastolic heart failure. *Curr Prob Cardiol* 1992; 17:781-868.
23. Cohen GI, Pietrolungo JF, Thomas JD, Klein AL. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1753-1760.
24. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, Arnold A, Boineau R, Aurigemma G, et al. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients 65 years of age. *Am J Cardiol* 2001; 87:413-419.
25. Cohen-Solal A. Diastolic heart failure: myth or reality? Editorial. *Eur J Heart Fail* 2002; 4:395-400.
26. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26(7):1565-1574.
27. Devereux RB, Roman MJ, Liu JE, Welty TK, Lee ET, Rodeheffer R, et al. Congestive heart failure despite normal left ventricular systolic function in a population-based sample: The Strong Heart Study. *Am J Cardiol* 2000; 86:1090-1096.
28. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998; 98:2282-2289.
29. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, Polak JF, Tracy RP, Kitzman DW, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1628-1637.
30. Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, Gardin J, Kitzman D. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1042-1048.
31. O'Connor CM, Gattis WA, Shaw L, Cuffe MS, Califf RM. Clinical characteristics and long-term outcomes of patients with heart failure and preserved systolic function. *Am J Cardiol* 2000; 86: 863-867.
32. Masoudi FA, Havranek EP, Smith G, Fish RH, Steiner JF, Ordin DL, et al. Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:217-223.
33. Fischer M, Baessler A, Hense HW, Hengstenberg C, Muscholl M, Holmer S, et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community: Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample. *Eur Heart J* 2003; 24:320-328.
34. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: The Framingham Study. *N Engl J Med* 1971; 285(26):1441-1446.
35. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(7):1948-1955.
36. Shindler D, Kostis J, Yusuf S, Quinones M, Pitt B, Stewart D, et al. Diabetes mellitus: a predictor of morbidity and mortality in the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) trials and registry. *Am J Cardiol* 1996; 77:1017-1020.
37. McDermott MM, Feinglass J, Sy J, Gheorgiade M. Hospitalized congestive heart failure patients with preserved versus abnormal left ventricular systolic function: clinical characteristics and drug therapy. *Am J Med* 1995; 99:629-635.
38. Brogan WC, Hillis LD, Flores ED, Lange RA. The natural history of isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Am J Med* 1992; 92:627-630.
39. Senni M, Redfield MM. Heart failure with preserved systolic function: a different natural history? *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(5):1277-1282.
40. Marshall RJ, Gottdiener JS, Shemanski L, McClelland MS, Furberg C, Kitzman DW, et al. Outcome of congestive heart failure in the elderly: influence of left ventricular systolic function. The Cardiovascular Health Study. *Circulation* 1998; 1(17):1064-XX.
41. Cohn JN, Johnson G. Heart failure with normal ejection fraction. The V-HeFT Study. Veterans Administration Cooperative Study Group. *Circulation* 1990; 81:III48-III53.
42. Ghali JK, Kadakia S, Bhatt A, Cooper R, Liao Y. Survival of heart failure patients with preserved versus impaired systolic function: the prognostic implication of blood pressure. *Am Heart J* 1992; 123:993-997.
43. McDermott MM, Feinglass J, Lee PI, et al. Systolic function, readmission rates, and survival among consecutively hospitalized patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 1997; 134:728-736.
44. Chenn HH, Lainchbury JG, Senni M, Bailey KR, Redfield MM. Diastolic heart failure in the community: clinical profile, natural history, therapy, and impact of proposed diagnostic criteria. *J Card Fail* 2002, 8(5):279-287.
45. Dini FL, Dell'Anna R, Micheli A, Michelassi C, Rovai D. Impact of Blunted Pulmonary Venous Flow on the Outcome of

Patients with Left Ventricular Systolic Dysfunction Secondary to Either Ischemic or Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000, 85, 1455-1460.

46. Dini FL, Michelassi C, Micheli A, Rovai D. Prognostic Value of Pulmonary Venous Flow Doppler Signal in Left Ventricular Dysfunction. Contribution of the Difference in Duration of Pulmonary Venous and Mitral Flow at Atrial Contraction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1295-1302.

47. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2000; 101:2118-2121.

48. Gandhi SK, Powers JC, Nemeir A-M, Fowle K, Kitzman DW, Rankin KM, et al. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med* 2001; 344(1):17-22.

49. Rovai D, Toporan D. Diastolic dysfunction: epidemiology and clinical significance. *Il Cardiologo* 2003; 3:137-144.

50. Toporan D. The less known face of heart failure in elderly: the prevalence and the prognosis implications of preserve versus impaired systolic function. The 5th Congress of the European Federation of Internal Medicine 2005; Paris ( France ) , August 31-September 3.

# NOȚIUNI DE STATISTICĂ MEDICALĂ

## EXPRIMAREA RISCULUI (II)

Dr. Cristian Băicuș

Șef de lucrări, Clinica de Medicină Internă - Spitalul Colentina Unitatea RECIF (Réseau d'Epidémiologie Clinique International Francophone) București

După ce am discutat despre **riscul absolut, riscul relativ, reducerea riscului absolut și reducerea riscului relativ**, mai jos vom trece în revistă alte forme de exprimare a riscului, cum sunt numărul de pacienți necesar a fi tratat pentru a obține un beneficiu sau un efect advers și raportul cotelor (*odds ratio*).

**Numărul necesar a fi tratat** (*number needed to treat=NNT*) este o altă măsură a impactului tratamentului, exprimată prin numărul de pacienți care trebuie tratat pentru a preveni un efect (deces, infarct, fractură, efect compozit etc.). Acest număr se obține calculând reciproca **reducerii riscului absolut** ( $1/RRA$ , când acesta este exprimat ca proporție, sau  $100/RRA$ , atunci când acesta este exprimat în procente).

Luând din nou exemplul studiului EUROPA1 (tratamentul coronarienilor normotensivi cu perindopril, efectul principal urmărit fiind combinația deces cardiovascular SAU infarct miocardic SAU moarte subită de cauză cardiacă), ne aducem aminte că, la sfârșitul studiului care a durat 4,2 ani, suferiseră efectul principal 10% dintre cei tratați și 8% dintre cei netratați, deci  $RRA=10-8=2\%$ , și de aici  $NNT = 100/RRA = 100/2 = 50$ ; așadar, pentru a salva 1 pacient de la efectul compozit principal, trebuie să tratăm cu perindopril 50 de pacienți normotensivi cu coronaropatie, timp de 4,2 ani.

Se observă că NNT are întotdeauna o dimensiune temporală, care este egală cu durata studiului. Pentru a putea compara NNT din diferite studii, se procedează la anulizarea NNT, care se obține prin înmulțirea NNT cu numărul de ani. Astfel, luând același exemplu de mai sus, salvăm un pacient de la *end-point*-ul compozit tratând  $50 \times 4,2 = 210$  pacienți cu perindopril, timp de 1 an (ca să putem aplica această formulă, presupunem că reducerea riscului de către un medicament se menține constantă de-a lungul timpului).

*Number needed to harm (NNH)* este numărul de pacienți tratați la care se obține un efect advers al medicamentului respectiv.

Să luăm ca exemplu de această dată studiul VIGOR<sup>2</sup>, în care s-au comparat rofecoxibul cu naproxenul în privința efectelor adverse gastrointestinale. Vedem că în ramura rofecoxib a studiului incidența efectelor adverse gastrointestinale grave (hemoragie digestivă superioară, perforație

sau stenoză) a fost de 0,6%, pe când în ramura naproxen aceasta a fost de 1,4%. De aici putem calcula o reducere a riscului absolut de  $1,4-0,6 = 0,8\%$  (adică la fiecare 100 de pacienți tratați cu rofecoxib în loc de naproxen, au fost salvați 0,8 pacienți de la o afectare gastrointestinală gravă). Apoi calculăm  $NNT = 100/0,8 = 125$ , adică trebuie să tratăm cu rofecoxib în loc de naproxen 125 de pacienți pentru a salva unul de la o manifestare gastrointestinală gravă. Mai departe observăm că în grupul rofecoxib 0,4% dintre pacienți au suferit un infarct miocardic, în timp ce în grupul naproxen au făcut infarct 0,1% dintre pacienți. Așadar, rofecoxibul pare a fi determinat o *creștere a riscului absolut (CRA)* de  $0,4-0,1=0,3\%$ , și de aici  $NNH = 100/CRA = 100/0,3 = 333$ , adică la fiecare 333 de pacienți tratați cu rofecoxib în loc de naproxen, avem un infarct miocardic în plus. Dacă facem raportul  $NNH/NNT = 2,6$ , ceea ce înseamnă că la fiecare 2,6 complicații grave gastrointestinale pe care le reducem tratând cu rofecoxib în loc de naproxen, avem 1 infarct miocardic în plus.

Lesne de dedus, cu cât NNT este mai mic, cu atât tratamentul respectiv este mai eficient și invers. În plus, NNT fiind calculat din RRA, păstrează proprietatea acestuia de a se modifica odată cu riscul bazal (cu cât riscul bazal este mai mare, cu atât NNT pentru același tratament este mai mic și invers). Un exemplu grăitor este tratamentul cu statine (Tabelul I).

### Raportul cotelor (*odds ratio*)

În timp ce **riscul** este probabilitatea de a suferi un efect, **cota** este probabilitatea (p) de a suferi un efect raportată la probabilitatea de a nu suferi acel efect [ $cota = p/(1-p)$ ]. Dacă dăm cu zarul, probabilitatea să iasă oricare dintre cele 6 numere este  $1/6$  (16,6%), pe când cota oricăruia dintre cele 6 numere este  $1/5$  ( $1/6$  fiind probabilitatea ca acel număr să iasă și  $5/6$  fiind probabilitatea ca acel număr să nu iasă,  $1/6 : 5/6 = 1/5$ ).

Și invers: dacă la campionatul mondial de fotbal cota României la casele de pariuri este de, să zicem,  $1/20$  (la fiecare 1 individ care a pariat că România va câștiga campionatul, avem 20 de indivizi care au pariat pe o altă echipă), atunci probabilitatea ca România să câștige campionatul, estimată de casele de pariuri, este de  $1/21 = 0,047$ , sau 4,7%. Așadar, pentru transformarea inversă, riscul (probabilitatea) =  $cota/(1+cota)$ .

**Adresa de corespondență:** Dr. Cristian Băicuș, Clinica de Medicină Internă - Spitalul Colentina, Str. Ștefan cel Mare, nr. 19-21, sector 2, 022328 București, Tel. +40213173245, Unitatea RECIF, mail: cbaicus@zappmobile.ro

Riscul de a suferi efectul compozit la pacienții tratați cu placebo<sup>1</sup> a fost de 10% (sau 0,10, exprimat ca proporție), și atunci probabilitatea de a nu suferi acest efect a fost de  $1-0,1=0,9$ , deci cota este  $0,1/0,9=1/9=0,11$ . După cum se vede, cota este aici apropiată de risc (0,11 față de 0,10), ea fiind cu atât mai apropiată cu cât riscul (incidența efectului de studiat) este mai mic și cu atât mai depărtată cu cât riscul este mai mare [se vede din formulă, cota =  $p/(1-p)$ , cota  $p$  cu cât  $p$  este mai mică].

După cum **riscul relativ** este riscul de a suferi efectul la expuși raportat la riscul de a suferi efectul la neexpuși, **odds ratio** este cota la expuși raportată la cota neexpușilor. Și după cum cota aproximează riscul, fiind cu atât mai aproape de risc cu cât acesta (incidența bolii) este mai mic, la fel și **odds ratio**, este cu atât mai aproape de riscul relativ, cu cât incidența bolii (efectului studiat) este mai mică. Așadar **odds ratio** (OR) este o aproximare a riscului relativ și **întotdeauna îl supraestimează pe acesta**. Ea are aceeași semnificație: riscul de a face boala la expuși este de OR mai mare ca la neexpuși; la fel ca la riscul relativ, dacă  $OR=1$ , înseamnă că factorul studiat nu are nici o influență asupra incidenței bolii.

#### De ce avem nevoie de odds ratio ?

Avem nevoie de **odds ratio** atunci când nu putem calcula direct riscul relativ, și acest lucru se întâmplă în trei situații: 1) în studiile caz-martor, 2) în metaanalizele din sintezele clinice (recenzii sistematice, *systematic review*) și 3) atunci când se efectuează o analiză multivariabilă.

În studiile de cohortă și cele clinice randomizate (RCT) se pornește de la expunere către efect (un grup expus factorului de risc sau tratamentului și un grup neexpus, ambele fiind urmărite și comparându-se proporțiile de indivizi care suferă efectul în cele două grupuri), așadar se înregistrează incidența efectului = probabilitatea = riscul.

În studiile caz-martor<sup>3</sup>, demersul este invers: se pornește de la un grup de indivizi care au suferit efectul (boala), se alege un grup martor de indivizi care nu l-au suferit și se cercetează ce proporție dintre indivizii bolnavi și dintre martori au fost expuși la factorul de risc studiat, comparându-se aceste proporții. Așadar, nu există posibilitatea aflării riscului, deoarece nu putem afla incidența bolii (plecându-se de la indivizi care deja au boala). În aceste studii, **odds ratio** reprezintă raportul dintre cota factorului de risc printre bolnavi și cota factorului de risc printre sănătoși, însemnând că bolnavii au fost expuși de OR mai mult la factorul de risc decât sănătoșii. După cum se vede din Figurile 1 și 2, formula finală de calcul a **odds ratio** este aceeași, fie că este vorba de studiu de cohortă sau caz martor.

Deoarece diferența dintre **odds ratio** și riscul relativ crește odată cu incidența (eventual prevalența, în studii caz martor) bolii, ea nu poate aproxima decent riscul relativ decât în cazul bolilor cu incidențe scăzute (de cel mult 10%).

În celelalte două cazuri în care se estimează prin OR pentru că nu putem calcula riscul relativ (**metaanaliza**, în care se calculează OR pornind de la datele din mai multe studii puse împreună și **analiza multivariabilă**, în care se cal-

Studiul	Pacienți	Urmărire (ani)	RRR	NNT	NNT/an
a) AFCAPS/ TexCAPS	Fără coronaropatie, colesterol normal	5,4	37%	49	256
b) WOSCOPS	Fără coronaropatie, colesterol crescut	4,9	31%	44	217
c) CARE	Coroaropatie, colesterol normal	5	24%	33	167
d) LIPID	Coronaropatie, colesterol normal	6,1	24%	28	172
e) 4S	Coronaropatie (infarct), colesterol crescut	5,2	34%	12	63
(a + b)	Fără coronaropatie	5,2	33%	47	237
(c + d + e)	Coronaropatie	5,4	26%	23	129
(a + c + d)	Colesterol normal	5,5	25%	39	209
(b + e)	Colesterol crescut	5,2	30%	29	151

AFCAPS/TexCAPS = AirForce/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; WOSCOPS = West of Scotland Coronary Prevention Study; CARE = Cholesterol and Recurrent Events; LIPID = Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease trial; 4S = Scandinavian Simvastatin Survival Study.

Se observă cum, spre deosebire de reducerea riscului relativ (RRR) care nu este influențată în nici un fel, numărul necesar a fi tratat (NNT) este invers proporțional cu riscul subjacent: scade de la prevenția primară la cea terțiară și este mai mare la cei cu colesterol normal față de cei cu colesterol crescut. (după Kumana CR, Cheung BM, Lauder IJ. *JAMA* 1999;282:1899-901).

Tabulul 1. Prevenirea evenimentelor coronariene prin statine comparat cu placebo.

		EFECT		
		DA	NU	
EXPUNERE (TRATAMENT)	DA	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i>
	NU	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c+d</i>

Direcția studiului

Figura 1. Tabel de contingență (2x2) reprezentând un studiu de cohortă sau experimental (RCT). La începutul studiului: (a+b) = expuși comparați cu (c+d) = neexpuși.

Odds (cota efectului) la expuși =  $a/b$

Odds (cota efectului) la neexpuși =  $c/d$

**Odds ratio** = odds la expuși/odds la neexpuși =  $a/b : c/d = ad/bc$

		BOALĂ		Direcția studiului
		PREZENTĂ (CAZ)	ABSENTĂ (MARTOR)	
EXPUNERE LA FACTOR DE RISC	DA	<i>a</i>	<i>b</i>	↓
	NU	<i>c</i>	<i>d</i>	
		<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	

Odds (cota expunerii) la cazuri (bolnavi) =  $a/c$

Odds (cota expunerii) la martori =  $b/d$

**Odds ratio** = odds la cazuri/odds la martori =  $a/c : b/d = ad/bc$

Figura 2. Tabel de contingență (2x2) reprezentând un studiu caz-martor: (a+c) cazurile și (b+d) martorii sunt definiți de la începutul studiului.

culează simultan OR pentru mai multe variabile independente care concurează la apariția unui efect), motivația este strict matematică. Deși uneori în articole apar sub numele de riscuri relative, de fapt sunt odds ratios.

**Hazard ratio** se numește riscul relativ calculat în urma analizei de supraviețuire și vom vorbi despre el în capitolul dedicat acestui fel de analiză.

**BIBLIOGRAFIE:**

1. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators.

Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet. 2003; 362: 782–88.

2. C Bombardier, L Laine, A Reicin et al. for the VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000;343:1520-8.

3. P Duhaut. Les études cas-témoins. În La recherche clinique. De l'idée á la publication. Masson, Paris, 1995, p.65.

## ACTUALITĂȚI ÎN CARDIOLOGIE

### • Presiunea pulmonară și impactul mismatch-ului după protezare valvulară mitrală

Hipertensiunea pulmonară (HTP) este o complicație frecventă și severă a valvulopatiilor mitrale și persistența sa după protezare valvulară mitrală este un factor de prognostic nefavorabil pentru evoluția ulterioară. Este un studiu retrospectiv în care autorii evaluează impactul mismatch-ului după protezare valvulară mitrală asupra evoluției presiunii pulmonare postoperatorii. Presiunea arterială pulmonară sistolică a fost evaluată Doppler la 56 pacienți cu proteze valvulară mitrală cu funcționare normală a protezei la 43 de luni postoperator. Suprafața protezei mitrale a fost evaluată prin ecuația de continuitate și raportată la suprafața corporală. Indicația de protezare valvulară mitrală a fost făcută pentru insuficiența mitrală (43% pts.), stenoza mitrală (41% pts.), boala mitrală (16%). HTP sistolică  $>40$  mmHg a fost prezentă preoperator la 67% pts. La 84% pts. s-a implantat proteză metalică iar în celelalte cazuri bioproteză. Proportia de valve cu calibrul mic ( $\leq 27$  mm) a fost la 52% din pacienți. 71% din pts aveau un **mismatch mitral definit printr-o suprafață mitrală mai mică sau egală cu  $1,2 \text{ cm}^2/\text{m}^2$** . S-a analizat HTP la grupul de pacienți cu proteză mitrală cu diametru  $\leq 27$  mm cu mismatch (66% pts.) versus grupul de pacienți cu aceeași dimensiune dar fără mismatch (19%) S-a constatat că există o corelație semnificativă ( $r=0,64$ ) între PAPS postoperatorie și suprafața mitrală indexată. În analiza multivariată, suprafața mitrală indexată reprezintă un factor predictiv puternic pentru nivelul PAPS postoperatorii. Suprafața mitrală indexată  $\leq 1,2 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  are o sensibilitate de 68% și o specificitate de 81% pentru apariția HTP postoperatorii. *Concluzii: Un mismatch al protezei mitrale (indexul de suprafața mitrală  $<1,2 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ) reprezintă un important factor predictiv pentru persistența HTP postoperatorie; prevalența HTP scade de la 69% la 19% după intervenție pentru cei fără mismatch, iar la cei cu mismatch rămâne neschimbat (66% înainte și 68% după). Eventualitatea unui mismatch este de 71% din pacienții studiați, ceea ce poate explica proporția importantă de valve protetice de mic calibrul ( $52\% \leq 27$  mm) și definirea unui mismatch prin raportare la suprafața corporală (o suprafață corporală de  $1,70 \text{ m}^2$ , se însoțește de un mismatch dacă suprafața valvei este  $\leq 2 \text{ cm}^2$ . Trebuie notat că în diagnosticul de etapă este importantă PAPS  $> 40$  mmHg. O strategie preventivă vizează adaptarea calibrului protezei, în*

funcție de suprafața corporală și să fie  $>1,2 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ , cu proteze de ultimă generație și orientare către valvuloplastie mitrală (când e posibil) (Li M. et al. of valve prosthesis mismatch on pulmonary arterial pressure after mitral valve replacement, J. Am. Coll. Cardiol. 2005; 45:1034-40;) (MR)

### • Rezistența la aspirină-necesitatea cercetărilor pentru un tratament adecvat

Rezistența la aspirină (RA) este definită prin incapacitatea aspirinei de a reduce producția thromboxanului A2 de către plachete și în consecință se produce activarea și agregarea plachetelor. Creșterea gradului de RA se corelează independent cu creșterea riscului de evenimente cardiovasculare. RA poate fi detectată prin teste de laborator ce analizează producția de thromboxane A2 sau funcția plachetelor. *Cauze potențiale ale RA includ doza inadecvată, interacțiuni medicamentoase, polimorfism genetic COX-1 și alte gene implicate în sinteza tromboxanului, reglarea surselor de sinteză a tromboxanului non-plachetar și creșterea regenerării plachetelor.* RA poate fi depășită prin tratarea cauzelor, prin reducerea producției și activității tromboxanului, și prin blocarea altor căi de activare a plachetelor. Cercetări viitoare sunt necesare pentru a defini RA, apariția de noi teste și corelația RA cu riscul de evenimente cardiovasculare asociate. Este necesar cercetarea mecanismelor RA și găsirea tratamentului adecvat. (et al, Aspirin resistance; Lancet 2006, 24 ianuarie; lancet.com) (MR)

### • O nouă definiție și clasificare a CARDIOMIOPATIILOR

Recent, Asociația Americană a Inimii (AHA) publică un document de referință cu date recente privind definiția și clasificarea CARDIOMIOPATIILOR (CMP). Acest document se datorește progreselor geneticii moleculare în cardiologie și încearcă să clarifice confuziile și controversesele asupra definițiilor și clasificării CMP. Încadrează în anumite categorii CMP definite în trecut ca fiind de "etiologie necunoscută". Include în categoria CMP, boli ale canalelor de ioni (sindromul de QT lung, sindromul de QT scurt, tahicardia ventriculară polimorfică, fibrilația ventriculară idiopatică etc.). *CMP sunt clasificate în primare și secundare, cele primare fiind împărțite în genetice, mixte și câștigate* (miocardite, sdr. Tako-Tsubo, CMP peripartum,



CMP indusă de tahicardie, copii din mame cu diabet zaharat insulino-dependent). Este un material flexibil deschis pentru completări și adăugiri. (Maron B.J. et al Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies; Circulation 2006;113:1807-816; www.circulationaha.org)(MR)

### • Defibrilatorul automat implantabil în practica medicală

Terapia farmacologică în insuficiența cardiacă a dus la ameliorări spectaculoase și creșterea speranței de viață a pacienților. Totuși, insuficiența cardiacă progresează în ciuda tratamentului corect cu inhibitori de conversie, beta-blocante, antagoniști de aldosteron și digoxin. Incidența anuală a morții subite în Statele Unite a fost estimată la 184.000-400.000 cazuri anual. La această categorie de pacienți progrese substanțiale au fost făcute prin utilizarea defibrilatorului automat implantabil. În prezent, defibrilatorul automat implantabil a intrat în tratamentul de rutină a pacienților cu insuficiența cardiacă. Articolul prezintă datele actuale bazate pe ghiduri și trialuri clinice randomizate privind utilizarea defibrilatorului automat implantabil la pacienții cu insuficiență cardiacă.(Cesario D. A. et al. Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in Clinical practice; J.Am.Coll.Cardiol.2006;47:1507-17;) (MR)

### • Nefropatia indusă de substanța de contrast

În prezent, nefropatia indusă de substanța de contrast în cadrul efectuării intervențiilor angiografice este o cauză comună de insuficiență renală acută funcțională și contribuie la creșterea morbidității și mortalității. Pacienții cu insuficiență renală cronică, diabetici, vârstnici, hipotensivi și cei cu anemie sunt în special, cei mai predispuși la acest risc. Prospectiv, trialuri randomizate au identificat diferențe semnificative între agenții de contrast datorită proprietăților lor fizico-chimice și hipoosmolarității sau izoosmolarității substanțelor de contrast care ar trebui folosite pentru prevenția nefropatiei în cazul pacienților cu risc crescut. Volumul substanței de contrast ar trebui pe cât de puțin posibil folosit. Hidratarea periprocedurală, preferabil cu administrarea de soluție salină 0,9% sau soluție de bicarbonat de sodiu izotonic reduce riscul apariției nefropatiei. Deasemenea, nu există demonstrat că vreo intervenție farmaceutică, cum ar fi acetilcisteina, ar putea preveni această patologie. Trialuri prospective multiple (Birck 2003, Isenbarger 2003, Alonso 2004, Pannu 2004, Kshirsagar 2004, Nallamotheu 2004, Liu 2005, Duong ) au arătat că administrarea acetilcisteinei cu hidratare semnificativă ar putea reduce riscul nefropatiei, dar unele studii nu au putut demonstra nici un efect adițional al acesteia. Unele studii au sugerat că dublarea dozei de acetilcisteină (1200 mg x2/zi) ar fi superioară dozei standard de 600 mg

x2/zi. Baker a arătat că administrarea iv a unei doze crescute de acetilcisteină poate fi protectivă, însă toate aceste trialuri nu au demonstrat decât o heterogenitate semnificativă a efectelor acetilcisteinei. Este nevoie de un trial mai mare care să rezolve această întrebare a prevenției nefropatiei cu acetilcisteină. În prezent, nu este o evidență că acetilcisteina singură sau în asociere cu o bună hidratare poate fi folosită ca profilaxie la pacienții cu risc crescut de nefropatie. (Martin Tepel, MD; Peter Aspelin, MD; Norbert Lameire, MD- Contemporary Reviews in Cardiovascular Medicine, Contrast-Induced Nephropathy-A Clinical and Evidence-Based Approach, Circulation 2006; 113:1799-1806 ). (MF)

### • Terapia anticoagulantă și creșterea transaminazelor hepatice

Terapia anticoagulantă nu este foarte frecvent raportată ca fiind cauza inducerii de toxicitate hepatică, însă creșterea transaminazelor este comună și poate fi marker inițial al toxicității hepatice pornind de la hepatoliză moderată, până la necroză hepatocelulară masivă și insuficiență hepatică severă. Cum un număr din ce în ce mai mare de pacienți primesc terapie anticoagulantă pe termen lung pentru prevenția accidentelor vasculare cerebrale și tromboembolismului venos, efectele adverse ale anticoagulantelor asupra ficatului câștigă atenție.

Ximelagatranul este un inhibitor direct al trombinei ce previne conversia fibrinogenului în fibrină. Forma sa activă- melagatranul este produs la nivel hepatic. FDA nu a aprobat ximelagatranul după revederea a două trialuri SPORTIF III și SPORTIF V ( Stroke Prevention Using an Oral Direct Thrombin Inhibitor in Atrial Fibrillation); o creștere de 6 ori mai mare a transaminazelor a fost găsită la pacienții ce primeau ximelagatran comparativ cu warfarina. Printre 3700 pts randomizați cu ximelagatran, a fost un caz documentat cu biopsie ce a indus insuficiență hepatică până la deces și un caz probabil de insuficiență hepatică mergând până la coagulopatie, hemoragie masivă și deces.

Nu există ghiduri care să ceară monitorizarea funcției hepatice la pacienții care primesc anticoagulant oral.

Și în cazul warfarinei au fost raportate cazuri cu insuficiență hepatică severă, aceasta fiind asociată cu 0,8-1,2% cu risc de creștere a transaminazelor peste 3 ori valoarea normală. Este descrisă deasemenea 2% incidența hepatitei și 0,2% insuficiență hepatică într-un studiu prospectiv pe 4390 pts în Germania. Un alt studiu din Germania a descris 8 pts cu efecte adverse hepatotoxice, 3 dezvoltând insuficiență hepatică, 1 deces și 2 trasplanturi hepatice datorate terapiei anticoagulante cu warfarină.

Pe termen scurt (<12 zile), ximelagatranul nu a fost asociat cu disfuncție hepatică, însă în trialuri pe termen lung,

7,9% a fost incidența de creștere a transaminazelor peste 3 ori valoarea normală, 1,1% incidența hepatitei și 1:2000 risc de deces.

Un alt inhibitor direct al trombinei, dabigatranul este sub evaluare în studiul BISTRO I și II (Boehringer-Ingelheim Study in Thrombosis), trialuri pentru prevenția tromboembolismului după chirurgia ortopedică. Utilizarea 6-10 zile a dabigatranului a dus la 1,5% până la 3,1 % risc de creștere a transaminazelor peste 3 ori valoarea normală. Creșterea în sânge a fosfatazei alcaline este deasemenea raportată.

Și heparina nefracționată și cele cu greutate moleculară mică pot da afectare hepatică. Creșterea transaminazelor peste 3 ori valoarea normală este descrisă în 5% în cazul HNF și 4,3-13% în cazul HGMM aprobate de FDA (enoxaparina, dalteparina, tinzaparina.). Inhibitori indirecti ai factorului Xa, fonadarinax, a fost asociat cu creșterea transaminazelor peste 3 ori valoarea normală în 2,6% pts.

Cea mai comună disfuncție hepatică produsă de terapia anticoagulantă este așa cum am precizat creșterea transaminazelor. Creșterea fosfatazei alcaline este deasemenea raportată în cazul dabigatranului, ximelagatranului și warfarinei. Icter produc doar ximelagatranul și warfarina. Creșterea transaminazelor se produce în mai puțin de o săptămână de la inițierea tratamentului și poate apărea ulterior oricând în cursul terapiei. Nu este clar mecanismul specific prin care se produce disfuncția hepatică, dar pot fi incriminate toxicitatea directă, modificarea membranei hepatocitului sau reacția de hipersensibilizare imun-mediată. În concluzie, nu este o rutină evaluarea screening a funcției hepatice înainte începerii tratamentului anticoagulant, dar trebuie considerată dacă sunt știute afecțiuni hepatice preexistente. (Nipun Arora, MD; Samuel Z. Goldhaber, MD-Circulation. 2006;113:e698-e702. )(MF).  
**MR**-Dr. Mihaela Rugină, **MF**- Dr Mihaela Florescu.

# IMAGINI ÎN CARDIOLOGIE

## ANGINA STABILĂ DE EFORT-EVOLUȚIE PARTICULARĂ

Mihaela Rugină, Monica Bengus, Daniel Gherasim, M. Postu, Carmen Beladan, E. Apetrei

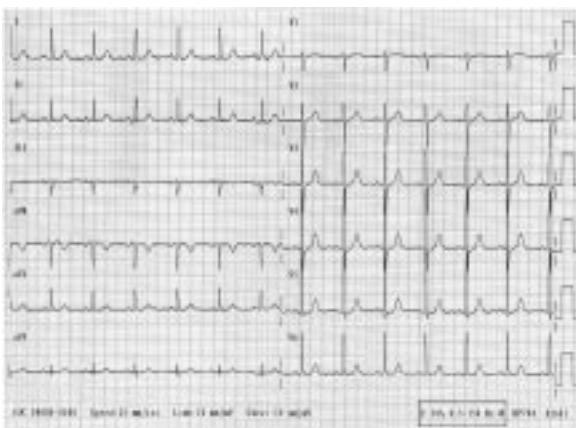
*Institutul de Boli Cardiovasculare "Prof. Dr. C. C. Iliescu", București*

Pacient, 74 ani, cu factori de risc cardiovasculari (vârstă, sex, hipertensiune arterială grad III grup de risc foarte înalt) se internează pentru angină de efort cu prag mediu apărută de circa 3 luni. Clinic TA-140/90mmHg, Av-70/min; suflu artera femurală dreaptă. ECG-aspect în limite normale (fig.1); radiografia toracică evidențiază calcificarea de buton aortic (fig.3). Ecografic are funcție sistolică VS normală, fără tulburări de cinetică segmentară. Alte localizări aterosclerotice evidențiate ecografic: plăci de aterom grad IV ACC dreaptă și plăci de aterom AFC dreaptă. Testul ECG de efort a fost interpretat ca negativ/neconcludent -la 3 minute de mers apare subdenivelare de segment ST de 0.4-0,8mm în derivațiile inferolaterale (DII, DIII, avF, V5, V6) și supradenivelare 0.4mm avL(fig.2). Testul a fost maximal, oprit precoce datorită anginei. Coronarografia evidențiază leziune uniconariană cu stenoză 90% ADA II cu indicație de angioplastie +stent la acest nivel (fig.4).

Particularități: la 12 ore de la momentul coronarografiei apar dureri anginoase de repaus, prelungite, repetate. Clinic: Av-100/min, zgomote cardiace asurzite. ECG repetat în durere evidențiază tahicardie sinusală, fără

modificări de repolarizare(fig. 5). Testul Trop a fost pozitiv. Se efectuează în urgență angioplastie + stent ADA (vas ocluzionat în acest moment -fig.6), cu flux TIMI3 postprocedural, cu remisia simptomatologiei ( fig.7). După angioplastie traseele ECG (fig.8) + dinamica enzimatică sunt concordante cu un infarct miocardic acut antero-septal. Ulterior evoluție favorabilă, fără repetarea anginei. Ecografic hipokinezie de SIV apical și apex cu FE-50%; mică regurgitare mitrală (fig. 9,10).

Am prezentat un caz de infarct miocardic acut antero-septal apărut la 12 ore după coronarografie la un pacient cu angină stabilă de efort și leziune uniconariană (complicație/coincidentă?). IMA postcoronarografie este o complicație rară (0.05%) care apare mai frecvent la pacienți cu risc crescut (leziuni de left main; SCA recent; DZ insulinonecesitant). Dacă beneficiul angioplastiei a fost evident din punct de vedere clinic (pacient fără angină precoce, dar și la 6 luni după PTCA+stent), aspectul electric (necroză antero-septală) și remodelarea precoce ecografică (tulburări de cinetică; regurgitare mitrală nou apărută) nu sugerează beneficiu (posibil contribuție și a embolizărilor distale).



*Fig.1-ECG de repaus: Ritm sinusal normal; Ax QRS +10; fără modificări de repolarizare*



*Fig 2-ECG înregistrat în timpul testului ECG de efort. La 3 minute apare subdenivelare ST 0.4-0.8 mm DII, DIII, aVF, V5, V6 și supradenivelare ST de 0.4 mm aVL*

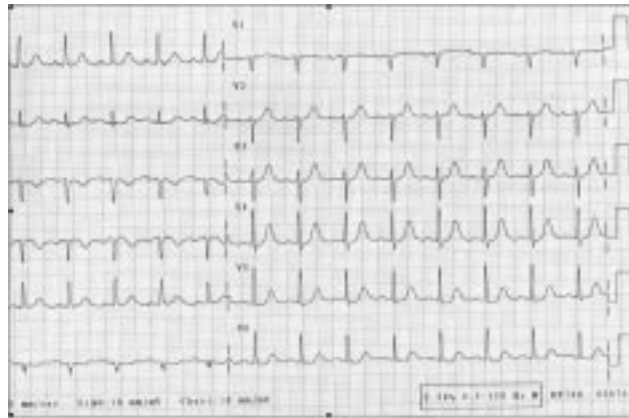
**Adresa de corespondență: Dr. Mihaela Rugină, Institutul de Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C. C. Iliescu“, Sos. Fundeni 258, sector 2, 022328 București, Tel. +40213180700, mail: mrugina@yahoo.com**



**Fig.3** Radiografie toracică incidența anteroposterioară-cord de dimensiuni normale, calcificare de buton aortic



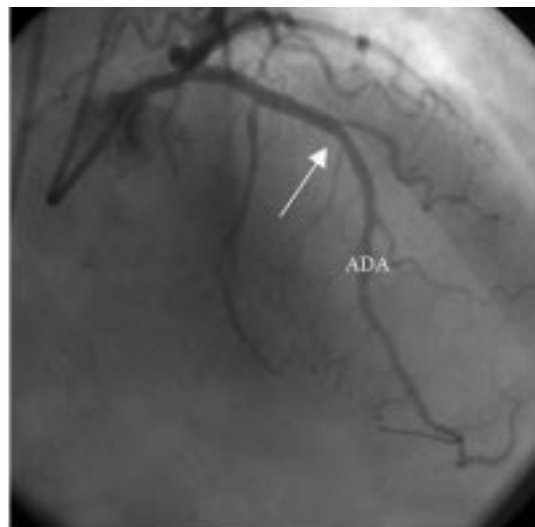
**Fig.4** Leziune uniconariană-Stenoză 90% ADA II



**Fig.5** ECG în momentul durerilor anginoase prelungite-tahicardie sinusală, AV-100/min, ax QRS -5; fără modificări de repolarizare.



**Fig.6** Ocluzie ADA II la debutul coronarografiei efectuată în urgență.



**Fig.7** Flux TIMI 3 după PTCA +stent ADA II

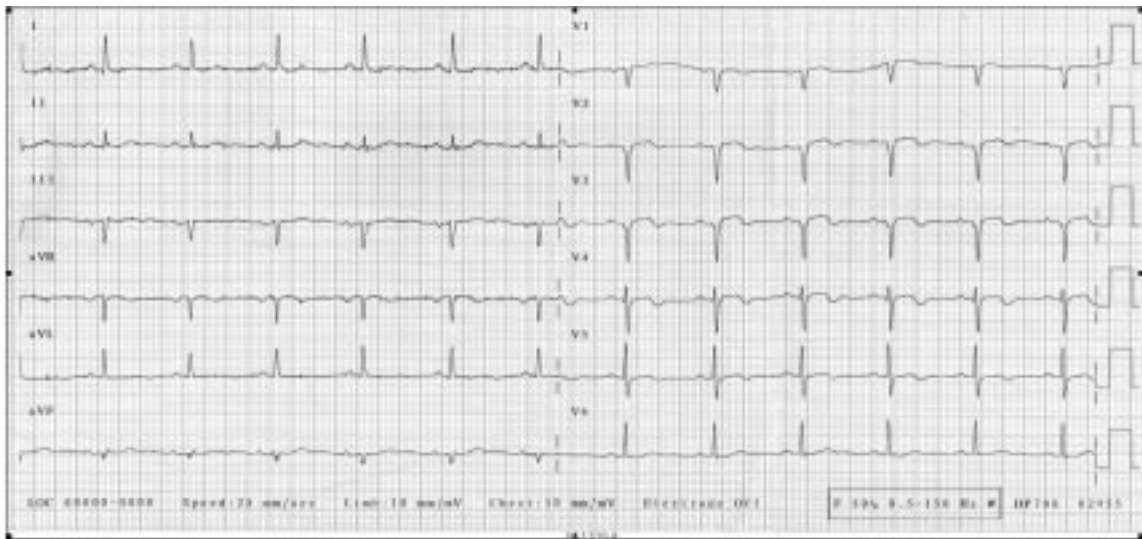


Fig.8 ECG după angioplastie+stent ADA II: ritm sinusal normal; AV-90/min; Necroză anteroseptală cu Q de necroză V1-V4.

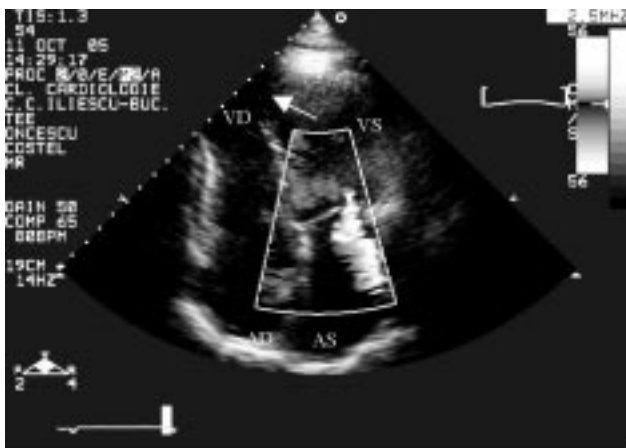


Fig.9 Ecografie transtoracică efectuată după momentul angioplastiei, secțiune apical 4 camere. Cavități dimensiuni normale; mică regurgitare mitrală Doppler color; SIV apical (săgeata) mai subțire (hipokinetic)

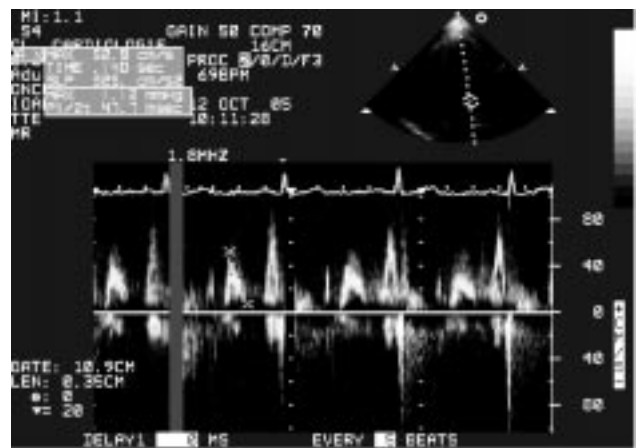


Fig.10 Ecografie transtoracică secțiune apical 4 camere-Doppler pulsat la valva mitrală - disfuncție diastolică de tip relaxare întâziată. Unda E < Unda A.

## ECHO - QUIZ

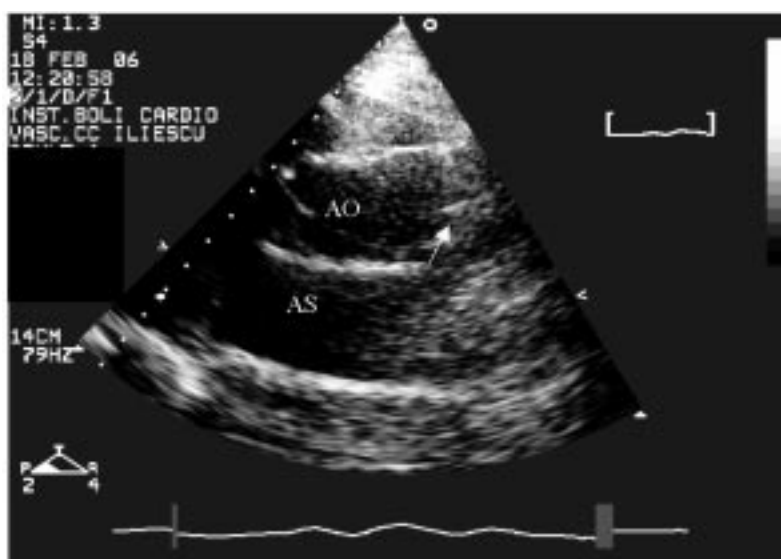
### ECOU LINEAR, MOBIL ÎN AORTA DESCENDENTĂ

Aura Popa, Marinela Șerban, Mihaela Florescu

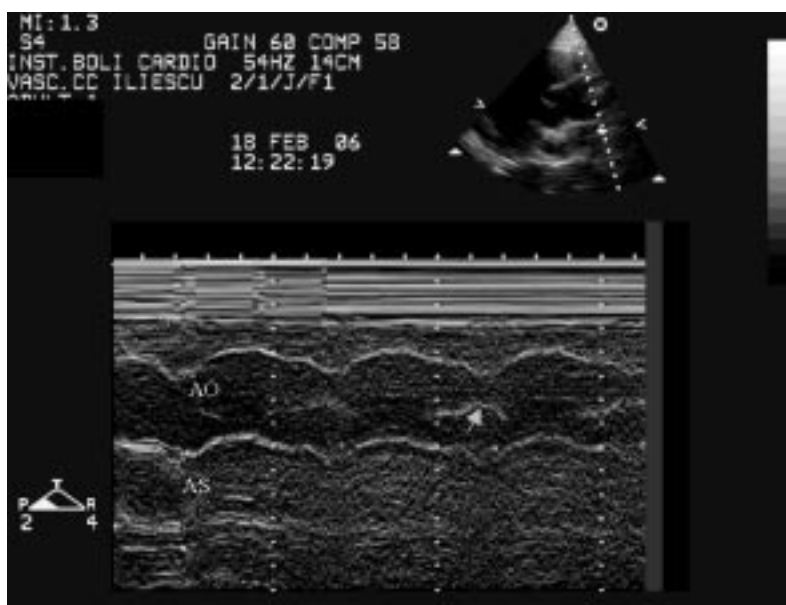
*Institutul de Boli Cardiovasculare "Prof. Dr. C.C.Iliescu", București*

Pacientă de 66 de ani se internează în Clinica de Cardiologie a Institutului de Boli Cardiovasculare "Prof. Dr. C. C. Iliescu" pentru sincopă apărută în urmă cu trei săptămâni precedată de dureri toracice care s-au repetat până în momentul internării. Ca antecedente personale

patologice, menționăm hipertensiune arterială, dislipidemie, accident vascular cerebral cu hemipareză facială dreaptă sechelară. Atașăm cele două imagini ecocardiografice pe care vă rugăm să le interpretați. Care este diagnosticul dumneavoastră ?



*Fig. 1 Secțiune longitudinală parasternală*



*Fig. 2 Examen modul M*

# **GHID DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT AL BOLILOR PERICARDULUI**

**Grupul de lucru al Societații Europene de Cardiologie privind  
diagnosticul și tratamentul afecțiunilor pericardului**

Traducerea: Prof. Dr. Carmen Ginghină, Dr. Ioana Pop, Dr. Roberto Haret, Dr. Simona Vasile





# GHID DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT AL HIPERTENSIUNII PULMONARE ARTERIALE

## Grupul de lucru al Societații Europene de Cardiologie privind diagnosticul și tratamentul hipertensiunii pulmonare arteriale

**Membrii grupului de lucru :** Bernhard Maisch, președinte (Germania), Petar M. Seferović (Serbia și Muntenegru), Arsen D. Ristić (Serbia și Muntenegru), Raimund Erbel (Germania), Reiner Rienmüller (Austria), Yehuda Adler (Israel), Witold Z. Tomkowski (Polonia), Gaetano Thiene (Italia), Magdi H. Yacoub (Anglia)

Comitetul pentru ghiduri practice al Societații Europene de Cardiologie (CPG), Silvia G. Piori (Președinte) (Italia), Maria Angeles Alonso Garcia (Spania), Jean-Jacques Blanc (Franța), Andrzej Budaj (Polonia), Martin Cowie (Anglia), Veronica Dean (Franța), Jaap Deckers (Olanda), Enrique Fernandez Burgos (Spania), John Lekakis (Grecia), Bertil Lindahl (Suedia), Gianfranco Mazzotta (Italia), Joao Morais (Portugalia), Ali Oto (Turcia), Otto A. Smiseth (Norvegia).

Au revizuit documentul : Gianfranco Mazzotta (CPG coordonator revizuirii) (Italia), Jean Acar (Franța), Eloisa Arbustini (Italia), Anton E. Becker (Olanda), Giacomo Chiaranda (Italia), Yonathan Hasin (Israel), Rolf Jenni (Elveția), Werner Klein (Austria), Irene Lang (Austria), Thomas F. Lüscher (Elvetia), Fausto J. Pinto (Portugalia), Ralph Shabetai (SUA), Maarten L. Simoons (Olanda), Jordi Soler Soler (Spania), David H. Spodick (SUA).

### SUMAR

Preambul

Introducere

Etiologia și clasificarea bolilor pericardice

Sindroamele pericardice

Defectele congenitale ale pericardului

Pericardita acută

Pericardita cronică

Pericardita recurentă

Revărsatul pericardic și tamponada cardiacă

Pericardita constrictivă

Chisturile pericardice

Forme specifice de pericardită

Pericardita virală

Pericardita bacteriană

Tuberculoza pericardică

Pericardita din insuficiența renală

Pericardita autoimună și afectarea pericardică în

bolile sistemice autoimune

Sindromul post pericardiotomie

Pericardita postinfarct

Revărsatul pericardic traumatic și hemopericardul

în disecția de aortă

Pericardita neoplazică

Forme rare de boli pericardice

Pericardita fungică

Pericardita indusă prin iradiere

Chilopericardita

Pericardite cauzate de droguri și substanțe toxice

Revărsatul pericardic în afecțiunile tiroidiene

Revărsatul pericardic în sarcină

Mulțumiri

Bibliografie

*Adresa de corespondență: Prof. Dr. Bernhard Maisch, Philipps University, Marburg, Baldingerstrasse 1, D-35033 Marburg, Germania. Tel.: +49-6421-286-6462; fax: +49-6421-286-8954,*

## Preambul

Ghidurile și documentele elaborate prin consensul experților au ca scop să prezinte toate trăsăturile relevante ale unei anumite boli pentru a ajuta medicul să cântărească beneficiile și riscurile unui anumit diagnostic sau proceduri terapeutice. Ele ar trebui să fie folosite în luarea deciziilor din practica medicală de zi cu zi.

Un număr mare de ghiduri și documente elaborate prin consensul experților au fost concepute în ultimii ani de către diferite organizații, Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) și alte societăți din domeniu. Datorită posibilității de accesare a web-site-urilor Societăților Naționale, sute de ghiduri sunt disponibile. Această abundență poate pune la îndoială validitatea și autoritatea ghidurilor care nu pot fi garantate decât dacă au fost concepute printr-un proces de luare a deciziilor care nu poate fi contestat. Acesta este unul din motivele pentru care Societatea Europeană de Cardiologie și alții au conceput recomandări pentru formularea și conceperea ghidurilor și documentelor elaborate prin consensul experților.

În ciuda faptului că standardele pentru conceperea de ghiduri de bună calitate sunt bine definite, studii recente asupra ghidurilor și concluziilor experților publicate în revistele de specialitate între 1985 și 1998 au arătat că standardele metodologice nu erau corespunzătoare în marea majoritate a cazurilor. Iată de ce este foarte important ca indicațiile și recomandările să fie prezentate într-o formă ușor de interpretat. De asemenea, și programele de implementare trebuie să fie bine coordonate. S-au făcut tentative de a se vedea dacă ghidurile îmbunătățesc calitatea practicii clinice și utilizarea resurselor din domeniul sănătății.

Comitetul pentru Ghiduri Practice al ESC (CPG) supervisează și coordonează elaborarea de noi ghiduri și documente realizate prin consensul experților de către grupuri de lucru, grupuri de experți sau comitete. Comitetul este de asemenea responsabil și cu promovarea acestor ghiduri și documente elaborate prin consensul experților.

## Introducere

Puterea evidenței legată de un anumit diagnostic sau opțiuni de tratament depinde de datele disponibile: (1) *Nivelul de evidență A*: Multiple trialuri clinice randomizate sau meta-analize; (2) *Nivelul de evidență B*: un singur trial randomizat sau studii non-randomizate și (3) *Nivelul de evidență C*: opinia consensuală a experților. Indicații pentru diversele analize sau proceduri au fost încadrate în trei clase :

*Clasa I*: Condiții în care există evidențe și/sau acord general că respectiva procedură sau tratament sunt folosite și eficiente.

*Clasa II*: Condiții în care există evidențe contradictorii

și/sau divergente de opinie în legătură cu eficacitatea/necesitatea unei proceduri sau tratament.

*Clasa IIa*: Majoritatea evidențelor/ părerilor sunt în favoarea eficacității/necesității.

*Clasa IIb*: Eficacitatea/necesitatea este mult mai puțin bine stabilită de evidențe/opinii.

*Clasa III*: Condiții în care evidențele și/sau acordul general indică faptul că procedura/tratamentul nu este eficace/necesar, ba chiar dăunător în unele cazuri.

## Etiologia și clasificarea bolilor pericardului

Spectrul bolilor pericardului constă în defecte congenitale, pericardite (uscată, lichidiană, lichidiană- constrictivă, constrictivă), neoplasme și chiste. Clasificarea etiologică cuprinde: pericardita infectioasă, pericardita din bolile sistemice autoimune, proces (auto)imun tip 2, sindromul postinfarct de miocard și pericarditele auto-reactive (cronice) ( Tabelul 1).<sup>1-3</sup>

## Sindroamele pericardice

### *Defectele congenitale ale pericardului*

Defectele congenitale ale pericardului (1/10.000 autopsii) constau în absența pericardului parțial stângă (70%), dreaptă (17%) sau totală bilaterală (rare). Anomalii congenitale adiționale apar la aproximativ 30% din pacienți.<sup>4</sup> Marea majoritate a pacienților cu absența totală a pericardului sunt asimptomatici. Deplasarea cardiacă homolaterală și creșterea mobilității inimii implică însă un risc crescut de disecție traumatică de aorta tipul A.<sup>5</sup> Defectele parțiale stângi se pot complica cu hernierea și strangularea inimii prin defect (durere toracică, dispnee, sincopă sau moarte subită). Radiografia toracică este tipică, dar diagnosticul este confirmat de ecocardiografie și CT/IRM. Excizia auriculului și pericardioplastia chirurgicală (Dacron, Gore-tex sau pericard bovin) este indicată în cazul iminenței de strangulare.<sup>8</sup>

### *Pericardita acută*

Pericardita acută poate fi uscată, fibrinoasă sau lichidiană indiferent de etiologia sa (Tabelul 1)<sup>9</sup>. Algoritmul de diagnostic derivă din Tabelul 2<sup>8-18</sup>. Un prodrom cu febră (frecvent <39°C), curbatură sau mialgii este obișnuit, dar pacienții vârstnici pot fi afebrili. Simptomatologia majoră constă în durere retrosternală sau precordială stângă (ce iriază la marginea trapezului, poate fi de tip pleuritic sau să simuleze ischemia și variază cu postura) și dispnee. *Frecătura pericardică* poate fi tranzitorie, mono-, bi-, sau trifazică. *Revărsatul pleural* poate fi prezent. Pericardita poate fi acompaniată de miocardită (evidențiată prin disfuncție miocardică globală sau regională, mialgii sau rabdomioliză, creșterea nivelurilor de troponină I și T, CK-MB, mioglobină serică sau factor de necroză tumorală).

Tabel 1. Etiologia, incidența și patogeneza pericarditelor<sup>1-3</sup>

ETIOLOGIE	INCIDENȚA %	PATOLOGIE
Pericarditele infecțioase		Multiplă și răspândirea agentului cauzator și eliberarea de substanțe toxice în țesutul pericardic determină revărsat seros, sero-fibrinos sau hemoragic (în cele bacteriene, virale, TBC, fungice) sau purulent inflamator (în cele bacteriene)
Virale (Coxsackie A9, B1-4, Echo 8, Urtian, EBV, CMV, Varicela, Rubeola, HIV, Parvovirus B19, etc.)	30-50 <sup>a</sup>	
Bacteriene (Pneumococ, Meningococ, Gonococ, Haemophilus, Treponema pallidum, Borelioza, Chlamidia, Tuberculoza )	5-10 <sup>a</sup>	
Fungice (Candida, Histoplasma)	Rară	
Parazitare (Entamoeba histolytica, Echinococcus, Toxoplasma)	Rară	
Pericarditele din bolile sistemice autoimune		Interesare cardiacă a bolii de bază, deseori clinic discretă sau mută
Lupus eritematos sistemic	30 <sup>b</sup>	
Poliartrita reumatoidă	30 <sup>b</sup>	
Spondilita ankilozantă	1 <sup>b</sup>	
Scleroza sistemică	>50 <sup>b</sup>	
Dermatomiozita	Rară	
Periartrita nodoasă	Rară	
Sindrom Reiter	~2 <sup>b</sup>	
Febra mediteraneană familială	0.7 <sup>b</sup>	
Procese (auto)immune tip 2		Secundar, după infecții/intervenții chirurgicale
Febra reumatică	20-50 <sup>b</sup>	De obicei în fazele acute
Sdr. postcardiotomie	~20 <sup>b</sup>	10-14 zile după operație
Sdr. post infarct miocardic	1-5 <sup>b</sup>	Dg.dif.P.epistenocardică
Pericardita (cronică) autoreactivă	23.1 <sup>a</sup>	Forma comună
Pericarditele și revărsatele pleurale în boli ale organelor învecinate		
Infarct miocardic acut (P.epistenocardică)	5-20 <sup>b</sup>	La 1-5 zile după infarct miocardic acut transmural
Miocardita	30 <sup>b</sup>	Acompaniedă epimiocardita
Anevrism de aorta	Rară	Disecție: revărsat pericardic hemoragic
Infarct pulmonar	Rară	
Pneumonia	Rară	
Boli esofagiene	Rară	
Hidropericardul din insuficiența cardiacă congestivă	Rară	
Pericardita paraneoplazică	Frecventă	Fără infiltrat neoplazic direct
Pericardite în tulburări de metabolism		
Insuficiența renală (uremia)	Frecventă	Virală/ toxică/ autoimună
Mixedem	30 <sup>b</sup>	Seroasă, bogată în colesterol
Boala Addison	Rară	Leak membranos ?
Cetoacidoza diabetică	Rară	
Pericardita cu colesterol	Foarte rară	Transsudat de colesterol (revărsat pericardic serofibrinos, steril )
Sarcina	Rară	
Pericardite traumatice		
Injurie directă (cu penetrarea toracelui, perforație esofagiană, corpi străini)	Rară	
Injurie indirectă (fără penetrarea toracelui, iradiere mediastinală)	Rară	Mai puțin frecventă după introducerea iradierii topic convergente
Boala neoplazică pericardică	35 <sup>a</sup>	
Tumori primare	Rară	
Tumori metastatice secundare	Frecventă	Seroasă sau fibrinoasă, frecvent revărsat hemoragic
Carcinom pulmonar	40 <sup>c</sup>	
Carcinom mamar	22 <sup>c</sup>	Apare în timpul infiltrării cu celule maligne
Gastric și de colon	3 <sup>c</sup>	
Alte carcinoame	6 <sup>c</sup>	
Leucemii și limfoame	15 <sup>c</sup>	
Melanom	3 <sup>c</sup>	
Sarcom	4 <sup>c</sup>	
Alte tumori	7 <sup>c</sup>	
Pericardite idiopatice	3.5 <sup>a</sup> , în alte studii > 50 <sup>a</sup>	Seroase, fibrinoase, câteodată hemoragice cu posibila imunopatogeneză secundar virală sau autoimună

<sup>a</sup> procentul se referă la un grup de 260 pacienți care au efectuat pericardiocenteză, pericardioscopie și biopsie epicardică (registrul pericarditelor al lui Marburg 1988-2001)

<sup>b</sup> procentul se referă la incidența pericarditei în grupuri specifice de pacienți (de ex. cu lupus eritematos sistemic)

<sup>c</sup> procentul se referă la grupuri de pacienți cu pericardită neoplazică

Auscultația zgomotului S3 nou apărut, supradenivelarea convexă a segmentului J-ST pe ECG, fixarea anticorpilor antimiozină marcați cu Indium-111 și modificări structurale la IRM sunt utile<sup>9</sup>, dar numai biopsia endomiocardică/epimiocardică este diagnostică.

Algoritmul de diagnostic este prezentat în Tabelul 2.<sup>10-21</sup> Alura ventriculară este de obicei rapidă și regulată. Microvoltajul și alternanța electrică sunt reversibile după drenajul revărsatului.<sup>22</sup> Modificările evidențiate la radiografia toracică, CT și IRM sunt prezentate în Tabelul 3.<sup>23,24</sup> Ecocardiografia este esențială pentru a detecta revărsatul, precum și suferințele concomitente ale cordului sau ale altor organe.

Spitalizarea este necesară pentru a determina etiologia și prezența unei eventuale tamponade precum și pentru a iniția tratamentul antiinflamator și simptomatic. Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) sunt de primă alegere (nivel de evidență B, clasa I). Ibuprofenul este preferat datorită efectelor secundare reduse, efectului favorabil pe fluxul coronarian și ușurării dozării.<sup>9</sup> În funcție de severitatea bolii și de răspunsul la tratament se poate începe cu 300-800 mg la 6-8 ore și se poate continua zile sau săptămâni,

de preferat până la dispariția revărsatului. Trebuie asigurată protecție gastrică la toți pacienții. Colchicina (0,5mg x 2/zi) asociată cu un AINS sau ca monoterapie este de asemenea eficientă pentru puseul inițial și prevenirea recăderilor (nivel de evidență B, indicație clasa IIa).<sup>25</sup> Este bine tolerată și cu mai puține efecte adverse decât AINS. Corticoterapia sistemică nu se indică decât în bolile de țesut conjunctiv, pericardita autoimună sau uremică. Administrarea intrapericardică evită efectele adverse sistemice și este foarte eficientă (nivel de evidență B, clasa IIa).<sup>2</sup> Pentru a se scădea dozele de prednison, ibuprofenul sau colchicina ar trebui introduse devreme (clasa IIa, nivel de evidență B). Pacienții în convalescență trebuie urmăriți, pentru a nu apărea recurență sau a constricție. Dacă pacienții necesită tratament anticoagulant, se recomandă heparina sub observație strictă. *Pericardiocenteza* este indicată în caz de tamponadă cardiacă, suspiciune înaltă de pericardită purulentă sau neoplazică (indicație de clasă I, nivel de evidență B) sau pentru revărsate mari sau simptomatice, în ciuda tratamentului medical efectuat cel puțin o săptămână.<sup>9,26-37</sup> (Focus box 1).

**Tabel 2 Algoritm de diagnostic în pericardita acută (nivel de evidență B pentru toate procedurile)**

Tehnica	Caracteristici	Referințe
<b>Obligatorii (clasa I)</b>		
Auscultația	Frecatura pericardică (mono-, bi- sau trifazică)	11
EKG <sup>a</sup>	Stadiul I: supradenivelare concavă a segmentului ST în anterior și inferior; deviații ale segmentului PR în opoziție cu polaritatea undei P Stadiul II timpuriu: revenirea supradenivelării ST la linia izoelectrică, PR deviat Stadiul II tardiv: undele T se aplatizează și se inversează progresiv Stadiul III: unde T inversate generalizate Stadiul IV: revenirea la starea prepericardită	9
Ecocardiografie	Revărsate tip B-D (Horowitz) (Fig.1) Semne de tamponadă	12, 13
Analize sanguine	(a) VSH, PCR, LDH, leucocite (markeri de inflamație) (b) troponina I, CK-MB (markeri ai leziunii miocardice) <sup>b</sup>	14
Radiografia cardio-pulmonară:	Forma inimii variază de la normal la forma de cord "în carafă". Evidențiază eventuala patologie pulmonară sau mediastinală asociată	15
<b>Obligatoriu în tamponada (clasa I), opțional în revărsate masive/recurente sau dacă testeletestele anterioare nu au fost elocvente (clasa IIa), în revărsate mici (clasa IIb)</b>		
Pericardiocenteza și drenaj	PCR și histochimie pentru clasificarea etiopatogenică a infecțiilor sau neoplasme	2, 10, 16
<b>Opțional sau dacă testele anterioare au fost neconcludente (IIa)</b>		
CT	Revărsate, peri- și epicardice	17
IRM	Revărsate, peri- și epicardice	17
Pericardioscopie, biopsie pericardică	Stabilirea etiologiei specifice	2,10,18,19

<sup>a</sup> derivațiile tipic interesate DI, DII, aVL, aVF, V3-V6. Segmentul ST e întotdeauna aplatizat în aVR, frecvent în V1 și ocazional în V2. Câteodată stadiul IV nu mai apare și rămân permanent unde T inversate și aplatizate. Dacă electrocardiograma se face prima dată în stadiul III, pericardita nu poate fi diferențiată de injuria miocardică difuză, restricție biventriculară sau miocardită. Electrocardiograma în repolarizarea precoce este foarte asemănătoare cu stadiul I. Spre deosebire de stadiul I, electrocardiograma nu evoluează acut și ascensionările de punct J sunt de obicei acompaniate de o oscilație sau incizură la sfârșitul QRS chiar înainte și incluzând și punctul J (cel mai bine se vede cu unde înalte R sau T - mari în modelul din repolarizarea precoce). Pericardita este probabilă dacă în V6 punctul J este >25% din înălțimea T (considerând segmentul PR ca linie izoelectrică)

<sup>b</sup> troponina I a fost detectabilă în 49% și >1,5 ng/ml în 22% din 69 pacienți cu pericardită acută (numai la cei cu supradenivelare ST pe electrocardiogramă). În alt studiu, troponina I a fost detectată la 10/14 pacienți cu o concentrație medie de 21,4 ng/ml (de la 0,5 la >50 ng/ml). CK-MB a fost crescută la 8/14 pacienți cu valoare medie de 21 U/l (de la 13 la 43) corespunzând indexului relativ de 10,2% din activitatea CK totală.

**Tabelul 3 Modele de modificări pericardice, vizualizarea lor și interpretarea pe radiografia cardio-pulmonară, tomografie computerizată (CT) și rezonanță magnetică nucleară (RMN)<sup>23,24</sup>**

Model	Baza anatomo-patologică	Radiografie cardio-pulmonară	CT	RMN	Interpretare (diagnostic diferential)
Grosime normală	-	Vedere laterală între grăsimea mediastinală și subepicardică	Linie subțire în fața atrului drept și ventriculului drept între grăsimea mediastinală și subepicardică +++	Linie subțire, fără semnal în jurul cordului pe porțiunea în care este prezentă grăsimea subepicardică și mediastinală (pentru delimitare) ++	Fără patologie
Îngroșat și neted	Proces inflamator acut, revărsat	Linie pericardică îngroșată în incidentă laterală +	Valori CT pentru DD +++	Semnale MR pentru DD ++	Pericardita acută, subcută, revărsatul pericardic, DD lichid, semilichid, hemoragic, purulent, solid
Îngroșat neregulat	Proces inflamator cronic	Contururi neregulate ale siluetei cardiace+	+++	+++	Pericardita cronică, fibroza pericardică, tumori, metastaze postchirurgicale
Îngroșat neregulat, calcificat	Stadiul final al injuriei inflamatorii a procesului hemoragic	Densitate crescută +	Valori CT înalte +++	Semnal slab ++	Pericardita calcară, tumori calcificate

+, vizibil; ++, bun; +++, vizualizare optimă

### Pericardita cronică

Pericardita cronică (>3 luni) include forme lichidiene, adezive și constrictive.<sup>9</sup> Este important de diferențiat revărsatele inflamatorii cronice de revărsatul lichidian non-inflamator (insuficiența cardiacă congestivă). Simptomatologia este de obicei ușoară (dureri precordiale, palpitații, astenie) în funcție de gradul de compresie cardiacă cronică și de inflamația pericardică reziduală.

Algoritmul diagnostic este similar cu cel din pericardita acută (Tabel 2). Descoperirea unor cauze curabile (de ex. tuberculoza, toxoplasmoza, mixedemul, boli autoimune și sistemice) asigură terapie specifică cu rată crescută de succes. Tratamentul simptomatic este ca în pericardita acută. Instilația intrapericardică de corticosteroizi sub formă de cristaloide non-absorbabile este foarte eficientă în formele autoimune.<sup>2</sup> Pericardiocenteza este indicată ca metodă de diagnostic și terapeutică. Pentru recurențele frecvente se pot lua în considerare fenestrarea pleuro-pericardică și pericardiotomia percutană cu balon (nivel de evidență B, indicație clasă IIb).<sup>38</sup> Pentru revărsatele cronice mari, persistente/recurente în ciuda terapiei intrapericardice sau pericardiotomiei cu balon, se poate lua în considerare pericardiectomia.<sup>29</sup>

### Pericardita recurentă

Termenul de pericardită recurentă include (1) tipul intermitent (intervale asimptomice fără tratament) și (2) tipul continuu (întreruperea tratamentului cu AINS determină recădere). Mecanismele posibile ale recurenței: (1) doză insuficientă și/sau durată insuficientă a tratamentului cu AINS sau corticosteroizi într-o boală pericardică autoimună, (2) tratamentul cu corticosteroizi început prea devreme poate crește replicarea virală ADN/ARN în țesutul pericardic rezultând o expunere prelungită la antigenele virale,

(3) reinfecția și (4) exacerbarea bolii de țesut conjunctiv. Dovezi ale unui proces imunopatologic ar fi: (1) perioada latentă poate dura și luni de zile; (2) prezența de anticorpi anticardiaci; (3) răspunsul rapid la corticosteroizi și asemănarea și coexistența pericarditei recurente cu alte boli autoimune (LES, boala serului, poliserozite, sindromul postcardiotomie /post infarct miocardic, boala celiacă, dermatita herpetiformă, artralgiile frecvente, eozinofilie, reacții alergice la medicamente sau istoric de alergii). Au mai fost raportate asocieri cu boli genetice: transmiterea autosomal dominantă cu penetranță incompletă<sup>39</sup> și legată de sex (pericardita recurentă asociată cu hipertensiunea oculară).<sup>40</sup> Durerea precordială, de obicei cu o componentă pleuritică este caracteristică. Mai pot apare febră, frecatură pericardică, dispnee, creștere VSH și modificări electrocardiografice. Revărsatul pericardic masiv, tamponada cardiacă sau constricția pericardică sunt rare.

Tratamentul simptomatic constă în repaus și același regim ca și în pericardita acută. Indometacinul ar trebui evitat la pacienții vârstnici deoarece reduce fluxul coronar.<sup>9</sup> *Colchicina* inhibă mitozele nucleare, se leagă de tubulină, inhibă diverse acțiuni ale polimorfonuclearelor, interferează cu mișcarea trascelulară a colagenului. *Colchicina* poate fi eficientă atunci când AINS și corticoterapia nu pot controla recăderile.<sup>25,41-43</sup> Timp de 1004 luni de tratament cu colchicină în numai 13,7% din cazuri au apărut recăderi.<sup>25</sup> În 2333 luni de urmărire 60,7% din pacienți nu au avut recăderi. Doza recomandată este de 2 mg/zi pentru 1-2 zile apoi 1 mg/zi (nivel de evidență B, indicație clasa I). *Corticosteroizii* trebuie folosiți numai la pacienții cu stare generală precară sau recăderi frecvente<sup>9</sup> (nivel de evidență B, indicație clasa IIa). O eroare frecventă o reprezintă folosirea unei doze prea mici pentru a fi eficientă sau scăderea prematură a dozei. Regimul recomandat constă în Prednison 1 – 1,5 mg/kgc pentru cel puțin o lună. Dacă răspunsul nu

este adecvat se pot adăuga azathioprină 75 – 100 mg/zi sau ciclofosfamidă.<sup>44</sup> Doza de corticosteroizi trebuie redusă într-un interval de 3 luni. Dacă simptomele recidivează se revine la doza care a controlat simptomele inițial, și se menține 2 – 3 săptămâni, apoi se reîncepe scăderea dozei. Spre sfârșitul tratamentului se introduce tratament antiinflamator cu colchicina sau AINS. Tratamentul o dată reînceput trebuie să dureze cel puțin trei luni. *Pericardiectomia* se indică în recurențe frecvente și intens simptomatice, rezistente la tratament medical (nivel de evidență B, indicație clasa IIa).<sup>45</sup> Înaintea pericardiectomiei pacientul trebuie să întrerupă tratamentul cu corticosteroizi câteva săptămâni.<sup>46</sup> Pot exista și recurențe post pericardiectomie probabil datorate rezecției incomplete a pericardului.

## Revărsatul pericardic și tamponada cardiacă

Revărsatul pericardic poate fi transsudat (hidropericard), exsudat, piopericard sau hemopericard. *Revărsatele masive* se asociază de obicei cu neoplasme, tuberculoză, pericardite cu colesterol, pericardite uremice, mixedem și parazitoze.<sup>47</sup> Revărsatele ce se instalează insidios pot fi asimptomatice, în timp ce altele mai mici dar care se instalează mai rapid se pot manifesta cu tamponadă. *Revărsatele localizate* sunt mai frecvente pe cicatrici (de ex. postchirurgicale, posttraumatice, pericardite purulente). *Revărsatele pleurale masive cronice* sunt rare (2 – 3,5% din totalul revărsatelor mari).<sup>48</sup> *Tamponada cardiacă* reprezintă faza decompensată a compresiei cardiace

### Focus box 1 Pericardiocenteza

Pericardiocenteza este salvatoare în tamponada cardiacă (nivel de evidență B,clasa I)<sup>27</sup> și indicată în revărsate >20mm în diastolă la ecocardiografie, dar și în revărsate mai mici în scop diagnostic ( analiza lichidului și țesutului pericardic, pericardioscopie și biopsie epicardică/pericardică)(nivel de evidență B, clasă IIa)<sup>2,10,18,19</sup> Disecția de aortă reprezintă o contraindicație majoră.<sup>28</sup> Contraindicații relative: coagulopatii necorectate, terapie anticoagulantă, trombocitopenie <50000/mm<sup>3</sup>, revărsate mici, posterioare sau localizate. Drenajul chirurgical este preferat în hemopericardul traumatic și pericardita purulentă.

Pericardiocenteza ghidată prin fluoroscopie se realizează în laboratorul de cateterism cardiac cu monitorizare EKG. Monitorizarea directă EKG a acului de puncție nu este o măsură de siguranță adecvată.<sup>30</sup> Cateterismul inimii drepte poate fi realizat simultan, prevenind constricția. Este prudent să drenăm fluidul în etape de mai puțin de 1 litru pentru a evita dilatarea acută a ventriculului drept.<sup>24</sup> Abordul subxifoidian este cel mai frecvent folosit, cu ajutorul unui ac lung cu mandren (Tuohy sau ac de puncție 18 G), direcționat spre umărul stâng la un unghi de 30 de grade cu pielea. Acest traseu este extrapleural și evită arterele coronare, pericardiale și mamare interne. Operatorul încearcă intermitent să aspire fluid și injectează mici cantități de substanță de contrast. Dacă fluidul hemoragic se aspiră cu ușurință, câțiva mililitri de substanță de contrast pot fi injectați sub control fluoroscopic (un mic strat inferior indică faptul că acul este corect poziționat). Un ghid moale tip J va fi introdus, iar după dilatație se schimbă cu un cateter pigtail. Este esențial să se verifice poziția sondei în cel puțin 2 incidente angiografice înaintea inserției cateterului de dilatare și drenaj.

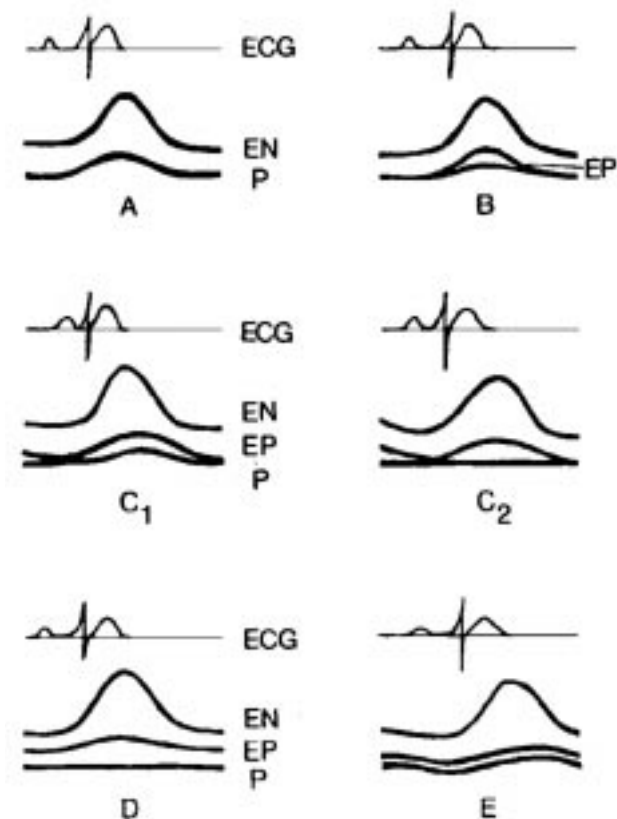
Ghidarea ecografică a pericardiocentezei are mai puține cerințe tehnice și poate fi realizată și la patul bolnavului.<sup>16</sup> Ecocardiografia trebuie să identifice cel mai scurt traseu prin care se poate intra în pericard prin abord intercostal (de obicei în spațiul 6 sau 7 intercostal pe linia axilară anterioară). Drenajul pericardic prelungit se realizează până când volumul revărsatului obținut prin aspirația pericardică intermitentă (la 4-6 ore) scade la mai puțin de 25 ml/zi.<sup>32</sup> Fezabilitatea este mare (93%) la pacienții cu revărsat anterior ≥ de 10 mm în timp ce rata de succes este de numai 58 % la revărsatele mici situate posterior. Monitorizarea fluoroscopică și hemodinamică îmbunătățește fezabilitatea (93,1% vs. 73,3%) în comparație cu puncția pericardică de urgență fără control imagistic.<sup>33</sup> Abordarea tangențială utilizând fenomenul de halou epicardic în incidență laterală<sup>34</sup> crește semnificativ fezabilitatea pericardiocentezei ghidate fluoroscopic la pacienții cu revărsate mici (200 – 300 ml) (92,6% vs. 84,9%) și cu revărsate foarte mici (<200 ml) (89,3% vs. 76,7%). Pericardiocenteza cu ghidare ecografică a fost fezabilă în 96% din revărsatele pericardice localizate.<sup>35</sup> Pericardiocenteza salvatoare ghidată ecocardiografic a îndepărtat tamponada după perforația cardiacă la 99% din 88 de pacienți și a fost terapie definitivă la 82%.<sup>36</sup>

Cele mai serioase complicații ale pericardiocentezei sunt ruptura și perforația miocardului și a vaselor coronariene. Alte complicații pot fi embolia gazoasă, pneumotoraxul, aritmiile (de obicei bradicardia vaso-vagală) și puncția cavității peritoneale sau a viscerelor abdominale.<sup>33</sup> Foarte rar au fost raportate fistule ale arterei mamare interne, edem pulmonar acut și pericardita purulentă. Siguranța a fost îmbunătățită cu ajutorul ghidării ecocardiografice sau fluoroscopice. Studii recente ecocardiografice raportează o incidență a complicațiilor majore de 1,3 – 1,6%.<sup>16,32,35,36</sup> În pericardiocenteza percutană ghidată fluoroscopic, perforația cardiacă a apărut în 0,9% din cazuri, aritmiile severe în 0,6% din cazuri, sângerările arteriale în 1,1% din cazuri, pneumotoraxul în 0,6% din cazuri, infecțiile în 0,3% din cazuri, și o reacție vagală gravă în 0,3% din cazuri. Incidența complicațiilor majore a fost ulterior redusă utilizând fenomenul haloului epicardic în ghidarea fluoroscopică.<sup>34</sup>

datorată acumulării lichidului și creșterii presiunii intra-pericardice. În tamponada cardiacă "chirurgicală" presiunea intrapericardică crește rapid în timp de minute sau ore (ex. hemoragia) în timp ce în cele inflamatorii trec zile sau săptămâni până se produce compresia (tamponadele cardiace "medicale"). Volumul lichidului care produce tamponadă este invers proporțional cu rigiditatea și grosimea pericardului parietal (150 – 2000 ml). Prin compresiunea locală pot apare dispnee, disfagie, răgușeală (nervul laringeu recurent), sughiț (nervul frenic) sau greață (diafragm). Zgomotele cardiace sunt asurzite. Compresiunea bazei plămânului determină matitate sub scapula stângă (semnul Bamberger – Pins – Ewart).<sup>9</sup> În tamponadă disconfortul toracic, tahipneea și dispneea la efort progresează până la ortopnee, tusea și disfagia, ocazional chiar și cu perioade de pierdere a stării de conștiență. Tamponada cardiacă dezvoltată insidios poate debuta direct prin simptomatologia complicațiilor sale (insuficiența renală acută, pletor abdominal, insuficiența hepatică și ischemia mezenterică). La 60% din bolnavi cauza revărsatului pericardic poate fi o condiție medicală deja cunoscută.<sup>49</sup> Tamponada cardiacă fără două sau mai multe semne de inflamație (durere tipică, frecătură pericardică, febră, supradenivelare difuză ST) este de obicei asociată cu un revărsat malign (rată de probabilitate 2.9). Electrocardiograma poate arăta QRS microvoltat, unde T diminuate, subdenivelare PR, modificări ST-T, bloc de ramură, sau alternanțe electrice (rareori apărută în absența tamponadei cardiace).<sup>50</sup> Pe radiografia toracică revărsatele masive determină cardiomegalie globală cu marginile ascuțite (imagea de "carafă").<sup>15</sup> Pe radiografiile laterale cu regim de raze puternic sau cinefilme, lichidul pericardic e sugerat de linii lucioase în conturul cardiopericardic (haloul epicardic).<sup>15,51,52</sup> Recent, a fost sugerat că acest semn poate fi util pentru ghidarea fluoroscopică a pericardiocentezei.<sup>34</sup> Îndepărtarea foițelor pericardului poate fi observată și la ecocardiografie când lichidul pericardic este peste 15 – 35 ml. (Fig. 1)<sup>50</sup> Revărsatele se clasifică din punct de vedere cantitativ în (1) mici (spațiu eco-free în diastolă <10mm), (2) moderate (10 – 20 mm), (3) mari (> 20 mm) sau (4) foarte mari (>20 mm și semne de compresie cardiacă). În revărsatele pericardice mari inima poate pluti liber în cavitatea pericardică (swinging heart). Această mișcare exagerată a cordului induce "pseudo" mișcări ca pseudoprolapsul valvei mitrale precum și falsa mișcare sistolică anterioară a valvei mitrale, mișcarea paradoxală a septului interventricular și închiderea mezosistolică a valvei aortice.<sup>53</sup> Mărimea revărsatelor pericardice reprezintă un indicator al prognosticului: revărsatele masive indică de obicei boli grave.<sup>9</sup> Ecografia bidimensională aduce informații despre natura lichidului sugerând prezența de fibrină, cheaguri, tumori, aer sau calciu. Benzi intrapericardice combinate cu îngroșarea pericardului visceral sau parietal se întâlnesc deseori după iradiieri la nivelul toracelui.<sup>54</sup> Rareori pot fi găsite mase tumorale, uneori

conopidiforme, în sau în jurul pericardului.<sup>55</sup> În incidența parasternală ax lung lichidul pericardic e prezent la nivelul șanțului atrio-ventricular posterior, în timp ce lichidul pleural se continuă sub atrium stâng posterior de aorta descendentă. Alte diagnostice diferențiale se fac cu revărsate mici localizate, hematoame, chiste, hernie prin hiatus-ul Morgagni, hernia hiatală, lipodistrofia cu grăsime paracardiacă, vena pulmonară inferioară stângă, revărsatul pleural stâng, calcificarea inelului mitral, atrium stâng gigant, grăsime epicardică (cel mai bine diferențiat la CT) și pseudoanevrismul de ventricul stâng.<sup>55</sup> Infiltrația metastatică a pericardului poate simula ecografic tamponada pericardică la pacienții fără revărsat pericardic.<sup>56</sup> După intervenții chirurgicale pe cord deschis pot apare revărsate localizate la nivelul peretelui posterior care comprimă complet atrium drept determinând tamponadă cardiacă. Acestea pot fi fals interpretate ca mixom atrial sau alte tumori cardiace.<sup>57</sup> Când are loc sângerare la nivelul pericardului și se dezvoltă tromboză, suprafețele ecolucente tipice pot dispărea și astfel să nu se observe tamponada cardiacă. Ecografia transesofagiană este aici foarte utilă în special pentru identificarea revărsatelor pericardice localizate, sau a chegurilor intrapericardice<sup>58</sup> precum și în identificarea metastazelor și a îngroșării pericardului.<sup>59</sup> Mai pot fi folosite pentru identificarea mărimii și extinderii revărsatelor simple sau complexe și CT spiral, cine IRM. Revărsatele măsurate cu ajutorul CT/IRM pot apărea mai mari decât la ecocardiografie.<sup>24,60</sup> Până la o treime din pacienții asimptomatici cu revărsat pericardic cronic masiv pot dezvolta tamponadă cardiacă.<sup>29</sup> Factorii declanșatori ai tamponadei cardiace pot fi hipovolemia, tahiaritmii paroxistice și pericardite acute intermitente; o parte din triggeri nu pot fi identificați.<sup>61</sup> Criteriile de diagnostic ale tamponadei cardiace sunt prezentate în tabelul 4<sup>62-70</sup> și Focus box 2.<sup>71,72</sup>

Pericardiocenteza nu e necesară când diagnosticul poate fi stabilit și altfel sau când revărsatul e mic sau se resoarbe sub tratament medicamentos. Când există dubii pot fi valoroase pericardiocenteza, pericardioscopia și biopsia pericardică (inclusiv PCR, imunocitochimia și imunohistochimia) (nivel de evidență B, indicație clasa IIa).<sup>2,10,18,19</sup> (Focus box 1, 3 – 5). Decompensarea hemodinamică și tamponada cardiacă sunt indicații absolute de drenaj (indicație clasa I). Pacienții deshidratați sau hipovolemici pot beneficia de administrarea temporară de lichide intravenos care cresc umplerea ventriculară. Pericardiocenteza nu se efectuează în caz de leziuni, anevrism ventricular rupt, hematom aortic disecant, când tromboza face imposibilă evacuarea pe ac, fiind necesar drenaj chirurgical și întreruperea sursei de sângerare. Revărsatele localizate pot necesita drenaj prin toracoscopie, fereastră subxifoidiană sau intervenție pe cord deschis.<sup>144</sup> Toți pacienții trebuie monitorizați, deoarece pot să apară complicații postdrenaj. Când este posibil tratamentul afecțiunilor concomitente, acesta



**Figura 1** Clasificarea Horowitz a revărsatelor pericardice. Tipul A, fără revărsat; Tipul B, separarea epicardului și pericardului (3 – 16 ml) Tipul C1, separarea sistolică și diastolică a pericardului (revărsat mic “ 16 ml ); Tipul C2, separare sistolică și diastolică a epicardului și pericardului cu mișcare pericardică atenuată; Tipul D, separare pronunțată a epicardului și pericardului cu spațiu mare ecotransparent; Tipul E, îngroșare pericardică (“ 4 mm). (Horowitz, *Circulația* ’ 74).

Copyrights American Heart Association

trebuie efectuat. Totuși, chiar și în revărsatele idiopatice drenajul masiv pe cateter (3±2 zile, interval maxim 1-13 zile) s-a asociat cu o rată mai scăzută a recurențelor (6% vs. 23%) față de cele fără drenaj în decursul unei urmăriri de 3,8 ± 4,3 ani.<sup>32</sup> Procesele neoplazice rezistente necesită tratament intrapericardic,<sup>89</sup> pericardiotomie percutană cu balon,<sup>38</sup> sau, rareori, pericardiectomie. Intervenția chirurgicală e recomandată numai la pacienții cu revărsate cronice mari la care pericardiocentezele și/sau terapiile intrapericardice repetate nu au avut succes.<sup>99</sup>

### Pericardita constrictivă

Pericardita constrictivă este o complicație rară, dar severă a inflamației cronice a pericardului ducând la o umplere deficitară a ventriculilor și la insuficiență ventriculară. Tuberculoza, iritația mediastinală și procedurile chirurgi-

cale anterioare sunt cauzele cele mai frecvente ale bolii care poate prezenta mai multe forme anatomopatologice.<sup>23</sup> (Fig. 2). Pericardita constrictivă poate apărea rar numai în sacul epicardic, la pacienții cu pericardul parietal rezecat.<sup>100</sup> Pericardita constrictivă tranzitorie este o entitate rară, ce se diferențiază prin natura ei autolimitantă.<sup>101</sup> Pacienții acuză oboseală, prezintă edeme periferice, dispnee, meteorism abdominal, simptome ce pot fi agravate de o enteropatie cu pierdere de proteine. De obicei există un interval mare între inflamația inițială a pericardului și instalarea constrictiei. Congestia venoasă, hepatomegalia, revarsatele pleurale, și ascita pot apărea la pacienții decompensați. Decompensarea hemodinamică poate fi agravată suplimentar de disfuncția sistolică datorată fibrozei sau atrofiei miocardice. Parametrii clinici, ecocardiografici și hemodinamici sunt prezentați în Tabelul 5.<sup>23,59,103-106</sup> Diagnosticul diferențial include dilatația acută cardiacă, embolismul pulmonar, infarctul de ventricul drept, revărsatul pleural, bronhopneumopatia cronică obstructivă,<sup>102</sup> și cardiomiopatia restrictivă. Cea mai bună metodă de a diferenția pericardita constrictivă de cardiomiopatia restrictivă este analiza variațiilor respiratorii cu sau fără modificări ale presarciniei la ecocardiografia Doppler și/sau Doppler tisular,<sup>107</sup> dar și tabloul clinic, electrocardiografia, radiografia toracică, CT, IRM, statusul hemodinamic și biopsia endomiocardică pot fi, de asemenea, folosite (tabelul 6).<sup>9</sup>

Pericardiectomia este singurul tratament pentru constrictia permanentă. Indicațiile se bazează pe simptome clinice, ecocardiografie, CT/RMN, și cateterism cardiac. Exista 2 abordări standard, amândouă cu scopul de a rezeca pericardul afectat de cât mai de departe posibil.<sup>108-111</sup> (1) Toracotomia anterolaterală (spațiul V intercostal) și (2) sternotomia mediană (acces mai rapid la aortă și atriu drept pentru circulație extracorporeală). By-pass-ul cardiopulmonar făcut direct nu este recomandat (sângerări difuze în urma heparinizării sistemice). Dacă sunt prezente aderențe calcificate între peri- și epicard sau o afectare generalizată a epicardului (inima de porțelan) atunci acestea sugerează risc înalt chirurgical sau lezare severă miocardică. O alternativă în astfel de cazuri poate fi « laser shaving » folosind un laser Excimer.<sup>109</sup> Suprafețele cu calcificări importante sau cicatrici dense pot fi lăsate ca niște insule pentru a evita sângerări masive. Pericardiectomia pentru pericardita constrictivă are o rată de mortalitate de 6-12%.<sup>109,111</sup> Normalizarea completă hemodinamică este raportată la 60% dintre pacienți.<sup>108,110</sup> Timpul de decelerare (TD) poate rămâne prelungit<sup>112</sup> și variațiile postoperatorii respiratorii ale fluxului la nivelul valvelor mitrale/tricuspidale se găsesc în 9-25% din cazuri.<sup>110,113</sup> Frația de ejeție a ventriculului stâng poate crește datorită umplerii ventriculare mai bune.<sup>110,112</sup> Complicații majore pot fi insuficiența cardiacă acută perioperatorie și ruptura peretelui ventricular.<sup>114</sup>



**Focus box 2** Determinarea pulsului paradoxal

Pulsul paradoxal este definit ca fiind o scădere a tensiunii arteriale sistolice cu >10 mmHg în timpul inspirului, în vreme ce tensiunea arterială diastolică rămâne constantă. Este ușor detectabil palpând pulsul.<sup>61,62</sup> În timpul inspirului pulsul poate dispărea sau diminua semnificativ. Pulsul paradoxal este clinic semnificativ când pacientul respiră normal. Când apare doar în inspir profund trebuie interpretat cu prudență. Amplitudinea pulsului paradoxal se măsoară cu sfigmomanometrul. Dacă pulsul paradoxal e prezent, primul zgomot Korotkoff se aude numai în expir. Manșeta tensiometrului se umflă peste tensiunea arterială sistolică a pacientului. În timpul desumflării primul zgomot Korotkoff e intermitent. Corelând cu ciclul respirator al pacientului se identifică un punct în care sunetul e audibil în timpul expirului și dispăre în inspir. Pe măsură ce se desumflă se atinge alt punct în care primul zgomot devine audibil pe toata durata ciclului respirator. Diferența reprezintă mărimea pulsului paradoxal.

**Tabelul 4 Diagnosticul tamponadei cardiace**

Clinic	Creșterea presiunii venoase sistemice <sup>a</sup> , hipotensiune, <sup>b</sup> puls paradoxal, <sup>c</sup> tahicardie, <sup>d</sup> dispnee sau tahipnee cu plămâni curați
Factori precipitanți	Medicamente (ciclosporina, anticoagulante, trombolitice, etc), intervenție chirurgicală cardiacă recentă, proceduri invazive, traumatism toracic, neoplazii, boli de țesut conjunctiv, insuficiență renală, septicemie <sup>e</sup> .
EKG	Poate fi normal sau poate arăta modificări nespecifice (ST-T), alternanță electrică (QRS, rar T), bradicardie (în stadiile finale), disociație electromecanică (faza agonică)
Radiografie cardio-pulmonară	Silueta cardiacă mărită cu plămâni curați
Ecografia în modul M sau 2D	Colaps diastolic al peretelui liber anterior VD, <sup>62 f</sup> colaps AD, <sup>63</sup> AS <sup>64</sup> și foarte rar VS, <sup>65</sup> creșterea grosimii diastolice a peretelui VS "pseudohipertrofie", <sup>66</sup> dilatarea venei cave inferioare, (fără colaps în inspir), "swinging heart"
Eco Doppler	Crește fluxul tricuspidian și scade fluxul mitral în timpul inspirului (invers în expir). Debitul sistolic și diastolic sunt reduse în venele sistemice în expir și debitul diastolic e crescut <sup>68</sup>
Modul M Doppler color	Fluctuații respiratorii mari în fluxurile mitral/tricuspidian <sup>69</sup>
Cateterism cardiac	(1) Confirmarea diagnosticului și cuantificarea deficitului hemodinamic <sup>70</sup> Presiunea în atriu drept este crescută (x sistolic descendent prezent și y diastolic descendent absent sau diminuat) Presiunea intrapericardică e crescută și identică cu cea din AD (amândouă scad în inspir) Presiunea mezodiastolică a VD crescută și egală cu cea din AD și pericard Presiunea diastolică din artera pulmonară e ușor crescută și poate corespunde cu cea din VD PCP crescută și aproape egală cu cea intrapericardică și AD Presiunea sistolică VS și Aopot fi normale sau reduse (2) Verifică dacă aspirația pericardică e urmată de o îmbunătățire hemodinamică <sup>6</sup> (3) Detectează tulburările hemodinamice coexistente (insuficiența ventriculară stângă, constricție, hipertensiune pulmonară) (4) Detectează boli cardiovasculare asociate (cardiomiopatii, boli ale arterelor coronare)
Angiografia VD/VS	Colaps atrial și cavități ventriculare mici, hiperactive
Angiografie coronară	Compresie coronară în diastolă
CT	Nu se vizualizează grăsimea subepicardică de-a lungul ambilor ventriculi, ceea ce arată aspectul tubular și împingerea anterioară a atriilor

<sup>a</sup> distensia venoasă jugulară este mai puțin observabilă la pacienții hipovolemici sau la cei în "tamponada chirurgicală". O creștere inspiratorie a presiunii în venele gâtului (semnul Kussmaul) când tamponada este prezentă sau după drenaj pericardic indică prezența unui revărsat constrictiv.

<sup>b</sup> alura ventriculară este de obicei > 100/min., dar poate fi mai mică în hipotiroidie sau la pacienții uremici

<sup>c</sup> pulsul paradoxal este absent în tamponadele ce complică defectul septal atrial<sup>71</sup> și la pacienții cu regurgitare aortică semnificativă.

<sup>d</sup> uneori, pacienții prezintă hipertensiune, mai ales la cei cu hipertensiune preexistentă<sup>72</sup>

<sup>e</sup> tamponada febrilă poate fi greșit diagnosticată ca șoc septic

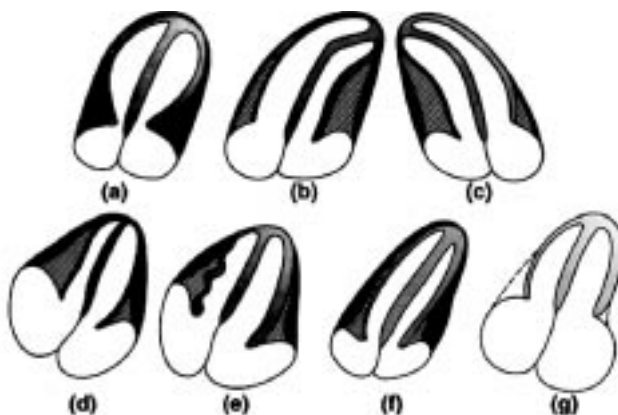
<sup>f</sup> colapsul ventriculului drept poate fi absent în cazurile cu presiune ventriculară dreaptă crescută și hipertrofia<sup>73</sup> ventriculului drept sau în infarctul ventriculului drept

<sup>g</sup> dacă după drenajul revărsatului pericardic presiunea intrapericardică nu scade sub cea atrială trebuie luat în considerare un revărsat constrictiv.

Mortalitatea și morbiditatea cardiacă în pericardiectomie sunt cauzate de necunoașterea preoperatorie a atrofiei sau fibrozei miocardice. (Fig. 2).<sup>23</sup> Atrofia miocardică în CT se caracterizează prin : (1) subțierea septului interventricular și peretelui postero-lateral (mai mic de 1 cm) (2) reducerea îngroșării peretelui în timpul ciclului cardiac (mai puțin de 40%) și (3) reducerea raportului masă musculară ventricul stâng/volum telediastolic ventricul stâng (<1). Fibroza miocardică trebuie luată în considerare ori de câte ori pericardul îngroșat/calcificat nu este separat de miocard prin grăsime subepicardică și când peretele miocardic arată mișcări ondulatorii cu subțierea peretelui. Excluderea pacienților cu fibroză miocardică masivă și/sau atrofie reduce mortalitatea la 5%.<sup>23</sup> Scăderea postoperatorie<sup>114</sup> a debitului cardiac poate fi tratată prin substituție lichidiană și catecolamine, doze mari de digitală, și balon de contracție intraaortic în cazurile mai severe. Dacă indicația chirurgicală a fost stabilită devreme, supraviețuirea pe termen lung coincide cu cea din populația generală.<sup>109,110</sup> Totuși dacă simptomele severe au fost prezente cu mult timp înaintea intervenției chirurgicale chiar și cu o pericardiectomie completă nu se obține o recuperare totală

## Chistele pericardice

Chistele pericardice congenitale sunt rare, pot fi unice sau multiple, cu diametrul de 1-5 cm.<sup>115</sup> Chistele pericardice inflamatorii cuprind și pseudochiste și revărsate pericardice încapsulate sau localizate, cauzate de pericardita reumatică, infecții bacteriene, tuberculoză în particular, traumatisme sau chirurgie cardiacă. Chistele de Echinococcus rezultă de obicei din ruptura chistelor hidatice din ficat și plămân. Majoritatea pacienților sunt asimptomatici și chistele sunt detectate accidental pe radiografia cardiopulmonară ca niște opacități ovale, omogene, de obicei în unghiul cardiofrenic drept.<sup>116</sup> Totuși pacienții pot prezenta disconfort toracic, dispnee, tuse, palpitații, datorită compresiei inimii. Ecocardiografia e folositoare dar CT sau RMN sunt deseori necesare.<sup>117</sup> Tratamentul chistelor congenitale și inflamatorii se realizează prin aspirația percutană și scleroza cu etanol.<sup>84,85</sup> Dacă acestea nu sunt fezabile poate fi necesară toracotomia video asistată sau rezecție chirurgicală. Excizia chirurgicală a chistelor echinococice nu este recomandată. Aspirația percutană și instilația de etanol sau nitrat de argint după tratament prealabil cu Albendazol (800mg/zi timp de 4 săptămâni) poate fi eficientă.<sup>119</sup>



**Figura 2** Forme anato-patologice în pericardita constrictivă vs cardiomiopia restrictivă. (a) forma inelară de pericardită constrictivă cu îngroșare bilaterală a pericardului de-a lungul șanturilor atrio-ventriculare cu configurație normală a ambilor ventriculi și mărirea ambelor atrii. (b) forma stângă a pericarditei constrictive cu pericardul îngroșat de-a lungul ventriculului stâng și curbarea spre dreapta a septului interventricular cu configurație tubulară a aproape întreg ventriculului stâng și creșterea ambelor atrii (se indică sternotomie laterală și pericardiectomie parțială). (c) forma dreaptă a pericarditei constrictive cu pericardul îngroșat de-a lungul ventriculului drept și curbarea spre stânga a septului interventricular cu configurație tubulară a aproape întreg ventriculul drept și mărirea ambelor atrii (se indică sternotomie mediană și pericardiectomie parțială). (d) forma atrofică miocardică și pericardita global constrictivă cu îngroșare bilaterală a pericardului de-a lungul ambilor vantriculi separată din peretele miocardic drept de un strat subțire de grăsime subepicardică. Configurația tubulară a ambilor ventriculi și mărirea ambelor atrii, totuși subțierea septului interventricular și peretelui postero-lateral al ventriculului stâng sub 1 cm sugerează atrofie miocardică (pericardiectomia este contraindicată). (e) forma cu fibroză perimiocardică și pericardita globală constrictivă cu îngroșarea bilaterală a pericardului de-a lungul ambilor ventriculi, totuși pericardul îngroșat din dreapta nu poate fi separat de forma ondulată a peretelui ventriculului drept sugerând fibroza perimiocardica (pericardiectomia este contraindicată). (f) forma globală a pericarditei constrictive cu îngroșarea bilaterală a pericardului de-a lungul ambilor ventriculi separată de peretele miocardic drept de un strat subțire de grăsime subepicardică. Configurație tubulară a ambilor ventriculi și mărirea ambelor atrii (se indică sternotomie mediană și pericardiectomie). (g) cardiomiopia restrictivă cu pericard de grosime normală de-a lungul ambilor ventriculi ce au configurație normală și mărirea ambelor atrii.

Tabel 5 Abordarea diagnostică în pericarditele constrictive

Clinic	Congestie venoasă sistemică cronică severă asociată cu debit cardiac scăzut, incluzând distensie jugulară, hipotensiune arterială cu puls slab, distensie abdominală, edeme, astenie
EKG	Normal sau voltaj QRS scăzut, unde T inversate/aplatizate generalizate, anomalii AS, fibrilație atrială, blocuri atrio-ventriculare, defecte de conducere intraventriculare, sau rar, modificări tip pseudoinfarct
Radiografia cardio-pulmonară	Calcificări pericardiace, revărsat pleural
Modul M/2D	Îngroșare pericardică sau calcificări <sup>a</sup> ca și semne indirecte de constricție Mărire AD/AS cu ventriculi normali aparent și funcție sistolică normală Mișcări premature anterioare și posterioare a septului interventricular (fenomenul dip-plateau) <sup>102</sup> Mișcări ale peretului posterior VS Diametrul VS nu crește după faza de umplere rapidă VCI și venele hepatice sunt dilatate cu modificări respiratorii restrictive <sup>b</sup>
Doppler	Scăderea umplerii ambilor ventriculi, cu variații respiratorii >25% la nivelul valvele atrio-ventriculare <sup>103 c</sup>
TEE	Măsurarea grosimii pericardului <sup>39</sup>
CT/RMN	Pericard îngroșat/calcificat. Configurație tubulară a unuia sau ambilor ventriculi. Îngustarea unuia sau ambelor șanțuri atrio-ventriculare. Congestia venelor cave <sup>23</sup> . Mărirea unuia sau ambilor atri
Cateterism cardiac	Curba presiunii din VS/VD în "dip and plateau" sau "square route" Egalizarea presiunii telediastolice a VS/VD cu o marjă de 5 mmHg sau mai puțin <sup>102 d</sup>
Angiografie VS/VD	Micșorarea mărimii VD/VS și creșterea dimensiunilor AD/AS Umplere prematură rapidă în timpul diastolei fără creștere ulterioară (dip-plateau)
Angiografie coronariană	La toți pacienții peste 35 ani sau cu istoric de iradiere mediastinală, indiferent de vârstă.
<p><sup>a</sup> îngroșarea pericardului nu înseamnă totdeauna constricție (absentă în 18% din 143 cazuri dovedite chirurgical). Când trăsăturile clinice, ecocardiografice sau invazive hemodinamice indică constricția, pericardiectomia poate fi făcută în ciuda grosimii pericardice normale.<sup>104</sup></p> <p><sup>b</sup> diagnosticul este dificil în fibrilația atrială. Refluxul venos hepatic diastolic în expir se observă chiar și când viteza nu este revelatoare.<sup>103</sup></p> <p><sup>c</sup> pacienții cu presiuni atriale crescute sau cu constricție și restricție prezintă &lt; 25% modificări respiratorii.<sup>102</sup> Un test de provocare în poziție sezândă cu scăderea presarcinii poate demasca pericardita constrictivă.<sup>105</sup></p> <p><sup>d</sup> în stadiul inițial sau în formelor oculte aceste semne pot să nu fie prezente și infuzia rapidă de 1-2 l de soluție salină poate fi necesară pentru a stabili diagnosticul. Hemodinamica constrictivă poate fi mascată sau complicată de boli valvulare sau ale arterelor coronare.</p> <p><sup>e</sup> în bronhopneumopatia cronică obstructivă viteza fluxului în mitrală va scădea cu aproape 100% în timpul inspirului și va crește în timpul expirului. Viteza E mitrală atinge maximum la sfârșitul expirului (în pericardita constrictivă viteza E mitrală atinge maximum imediat după startul expirului).<sup>106</sup> În plus, fluxul prin vena cava superioară crește în inspir în bronhopneumopatia cronică obstructivă, în timp ce nu se modifică semnificativ cu respirația în pericardita constrictivă.</p>	

## Forme specifice de pericardită

### Pericardita virală

Pericardita virală este cea mai frecventă infecție a pericardului. Modificările inflamatorii sunt provocate direct de către virus, de răspunsul imun (antiviral sau anticardiac) sau de amândouă.<sup>3, 120, 121</sup> Replicarea virală precoce în țesutul pericardic și epimiodic stimulează răspunsul imun celular și umoral îndreptat împotriva virusului și/sau țesutului cardiac. Fragmentele din genomul viral de la nivelul țesutului pericardic, chiar dacă nu se replică, pot să reprezinte sursă antigenică și să stimuleze răspunsul imun. Depozite de IgM, IgG și uneori IgA pot să persiste la nivelul pericardului și miocardului mai mulți ani.<sup>3, 120</sup> Diverse tipuri de virusuri pot să producă pericardită (entero-, echo-, adeno-, citomegalovirus, virusul Epstein Barr (EB), herpes simplex, gripal, parvo B19, virusul hepatitic C, HIV, etc.). Episoadele de pericardită enterovirală urmează epidemiilor sezoniere de infecții cu virusul Coxsackie A+B și Echovirus.<sup>122</sup> Pericardita cu Citomegalovirus are incidență crescută la persoanele imunodeprimite și cu infecție HIV.<sup>123-125</sup> Mononucleoza infecțioasă se poate de asemenea însoți și de pericardită.

Diagnosticul de pericardită virală nu poate fi stabilit fără analizarea lichidului pericardic și/sau a țesutului pericardic/epicardic, preferabil prin PCR sau hibridizare in situ (nivel de evidență B, indicație de clasă IIa) (Focus box 3-5). O creștere de patru ori a nivelurilor serice de anticorpi este

sugestivă, dar nu diagnostică pentru pericardita virală (nivel de evidență B, indicație de clasă IIb).

Tratamentul pericarditei virale vizează dispariția simptomelor (vezi pericardita acută), prevenirea complicațiilor și eradicarea virusului. La pacienții cu revărsat pericardic simptomatic cronic sau recurent și infecție virală confirmată următorul tratament specific este în curs de cercetare: (1) pericardita cu CMV: hiperimunoglobulină - 4 ml/kg o dată pe zi în zilele 0, 4 și 8; 2 ml/kg/zi în zilele 12 și 16; (2) pericardita cu Coxsackie B: Interferon  $\alpha$  sau  $\beta$ : 2,5 mil. UI/m<sup>2</sup> suprafață corporală s.c. de 3 ori pe săptămână; (3) perimiodită cu adenovirus și parvovirus B19: tratament cu imunoglobuline: 10 g intravenos în zilele 1 și 3 timp de 6-8 ore.<sup>12</sup>

Afectarea pericardului în infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV) poate să fie de cauză infecțioasă, non-infecțioasă și neoplazică (sarcom Kaposi și/sau limfom). (Mio)pericardita infecțioasă este produsă de infecția HIV locală și/sau de celelalte coinfecții virale (citomegalovirus, herpes simplex), bacteriene (S. aureus, K. pneumoniae, M. avium și tuberculoză) și fungice (Cryptococcus neoformans).<sup>127-130</sup> În boala avansată incidența detectării ecocardiografice a revărsatului pericardic este de până la 40%.<sup>131, 132</sup> Tamponada cardiacă este rară.<sup>133</sup> În timpul tratamentului cu antiretrovirale, se poate produce lipodistrofie (cel mai bine detectată prin RMN) cu depunere masivă de grăsime paracardiac care determină insuficiență cardiacă. Tratamentul este simptomatic, iar în cazul revărsatelor mari

**Tabelul 6 Diagnosticul diferențial între pericardita constrictivă și cardiomiopatia restrictivă**

Metoda	Cardiomiopatia restrictivă	Pericardita constrictivă
Examen fizic	Semnul Kusmaul +/-, impuls apical +++, S 3 (stadiu avansat), S 4 (boală timpurie), sufluri de regurgitare ++	Semnul Kusmaul +, impuls apical -, șoc pericardic +, sufluri de regurgitare -
EKG	Voltaj scăzut, pseudoinfart, deviația axei spre stânga, AF, tulburări de conducere	Voltaj scăzut (< 50%)
Radiografie cardio-pulmonară Eco 2D	Fără calcificări  Cavitate mică a ventriculului stâng cu atriu mărit, câteodată grosimea crescută a pereților (în special îngroșarea septului interatrial în amiloidoză), valve îngroșate și precipitat granular (amiloidoză)	Pot fi prezente calcificări (valoare diagnostică scăzută)  Grosime normală a peretelui Îngroșare pericardică, umplere diastolică precoce importantă cu poziționare defectuoasă a septului interventricular
Studii Doppler ale fluxului mitral	Fără variații respiratorii ale unde E de viteză a fluxului mitral sau a IVRT, E/A >= 2, DT scurt, regurgitare diastolică	Inspir : unda E de viteză scăzută, IVRT prelungit ; expir : modificari inverse, DT scurt, regurgitare diastolică
Vena pulmonară Fluxul tricuspidian	Raport S/D scăzut (0,5), AR prelungit și proeminent, fără variații respiratorii, unda D Ușoare variații respiratorii ale unde E de viteză tricuspidiană, raportul E/A >=2, viteză maximă TR, fără modificări respiratorii semnificative, DT scurt în inspir, regurgitare diastolică	Raport S/D=1, inspir : undele PV S și D micșorate ; expir : modificari opuse Inspir : unda E de viteză tricuspidiană crescută, viteză maximă TR crescută, Expir : manifestări opuse, DT scurt, regurgitare diastolică
Venele hepatice	Raport S/D scăzut, revers respirator crescut	Inspir : creșterea minimă a S și D din venele hepatice Pletoric
Vena cava inferioară	Pletoric	Pletoric
Modul M color	Propagare diminuată a fluxului	Propagare accelerată a fluxului (>=100cm/s)
Mișcarea inelului mitral	Umplere precoce cu viteză scăzută (<8 cm/s)	Umplere precoce cu viteză crescută (>=8cm/s)
Eco Doppler tisular	Vârf precoce de viteză a expansiunii longitudinale (vârf Ea) de >=8cm/s (sensibilitate 89% și specificitate 100%)	Negativ
Cateterism cardiac	Dip and plateau, PTDVS de obicei cu 5 mmHg > PTDVD, dar poate fi identică, PSVD>50mmHg, PTDVD<1/3 PSVD	Dip and plateau PTDVS de obicei egală cu PTDVD, inspir : crește PSVD, scade PSVS, expir : invers
Biopsia endomiocardică	Poate decela cauze specifice de cardiomiopatie restrictivă	Poate fi normală sau să arate hipertrofie sau fibroza nespecifică
CT/MRI	Pericard de obicei normal	Pericardul trebuie să fie îngroșat sau calcificat

și a tamponadei cardiace este necesară pericardiocenteza. Utilizarea corticosteroizilor este contraindicată, cu excepția pacienților cu pericardită secundară tuberculoasă unde sunt adjuvanți ai tratamentului tuberculostatic (nivel de evidență A, indicație de clasă I).<sup>134</sup>

### Pericardita bacteriană

Pericardita purulentă la adulți este rară, dar totdeauna fatală dacă nu este tratată. Rata mortalității la pacienții tratați este de 40%, datorată în principal tamponadei cardiace, toxicității și constricției. Este de obicei o complicație a unei infecții cu punct de plecare altundeva în organism, diseminată hematogen sau prin contiguitate. Factorii predispozanți sunt : revărsat lichidian pericardic, imunodepresie, boli cronice (etilism cronic, artrită reumatoidă, etc), chirurgie cardiacă și traumatism toracic.

Boala se manifestă ca o afecțiune infecțioasă acută, fulminantă, de scurtă durată. Pericardiocenteza percutană trebuie să fie practică de urgență. Lichidul pericardic extras trebuie să fie analizat de urgență prin colorație Gram, acid-alcool-rezistentă și fungică și apoi trebuie să se efectueze culturi din lichidului pericardic și să se recolteze hemoculturi (nivel de evidență B, indicație de clasă I).

Este obligatoriu lavajul cavității pericardice combinat cu tratament antibiotic sistemic eficient (combinație de antibiotic antistafilococic și aminoglicozid, urmată de tratament antibiotic țintit în funcție de rezultatele analizelor lichidului pericardic și hemoculturilor).<sup>136</sup> Instilarea intra-pericardică de antibiotice (de ex. Gentamicină) este utilă, dar nu suficientă. Lavajul frecvent al cavității pericardice cu urokinază sau streptokinază, utilizând catetere mari, poate fluidifica exsudatul purulent,<sup>137,136</sup> dar este de preferat

**Focus box 3** Analiza lichidului pericardic

Analiza lichidului pericardic poate stabili diagnosticul de pericardită virală, bacteriană, tuberculoasă, fungică, colesterolică și malignă.<sup>9</sup> Aceasta trebuie să fie diferită în funcție de tabloul clinic. Citologia și markeri tumorali (antigen carcinoembrionar (CEA), alfa-fetoproteină (AFP), antigene carbohidrate CA 125, CA 72-4, CA 15-3, CA 19-9, CD-30, CD-25, etc.) trebuie să fie efectuați dacă se suspectează o boală malignă. Dacă se suspectează tuberculoza, trebuie să fie practicate colorația acid-alcool rezistentă, cultura pentru mycobacterium sau detectarea radiometrică a creșterii (de ex. BACTEC-460), dozarea adenozin-deaminazei (ADA), interferonului (IFN)-gamma, lizozimului din lichidul pericardic, precum și analiza PCR pentru tuberculoză (indicație de clasă I, nivel de evidență B).<sup>14, 61, 73-84</sup> Diferențierea între epansamentul tuberculos și neoplazic este clară când există niveluri scăzute de ADA și niveluri crescute de CEA.<sup>78</sup> În plus, niveluri foarte mari de ADA au valoare prognostică pentru pericardita constrictivă.<sup>79</sup> Totuși, trebuie amintit că PCR este la fel de sensibilă (75% vs. 83%), dar mai specifică (100% vs. 78%) decât dozarea ADA pentru pericardita tuberculoasă.<sup>83</sup> Dacă se suspectează infecție bacteriană sunt necesare cel puțin trei culturi din lichidul pericardic pentru aerobi și anaerobi, precum și hemoculturi (nivel de evidență B, indicație de clasă I). Analiza PCR pentru virusurile cu tropism cardiac diferențiază pericardita virală de cea autoimună (indicație de clasă IIa, nivel de evidență B).<sup>2</sup> Determinarea greutății specifice a lichidului pericardic (>1015), a concentrației proteinelor (>3 g/dl; raportul lichid/ser >0,5), LDH-ului (>200 mg/dl; ser/lichid >0,6) și glucozei (exsudat vs. transsudat =  $77,9 \pm 41,9$  vs.  $96,1 \pm 50,7$  mg/dl) poate diferenția exsudatele de transudate, dar nu este direct diagnostică (clasa IIb).<sup>14</sup> Totuși, colecțiile purulente care prezintă culturi pozitive au concentrație semnificativ scăzută de glucoză ( $47,3 \pm 25,3$  vs.  $102,5 \pm 35,6$  mg/dl) și raportul lichid/ser ( $0,28 \pm 0,14$  vs.  $0,84 \pm 0,23$  mg/dl), decât revărsatele lichidiene noninfecțioase.<sup>14</sup> Numărul de leucocite este mai mare în afecțiunile inflamatorii, în special în cele de cauză bacteriană și reumatismală. Un număr foarte mic de leucocite se găsește în mixedem. Cel mai mare număr de monocite este în revărsatele neoplazice și hipotiroidism ( $79 \pm 27\%$  și  $74 \pm 26\%$ ), în timp ce revărsatele reumatismale și bacteriene au cel mai mare procent de neutrofile ( $78 \pm 20\%$  și  $69 \pm 23\%$ ). Comparativ cu valorile de control, lichidul din pericardita bacteriană și malignă au niveluri mai mari de colesterol ( $49 \pm 18$  vs.  $121 \pm 20$  și  $117 \pm 33$  mg/dl).<sup>14</sup>

Caracterele reale ale celulelor găsite în lichidul pericardic pot fi greu de recunoscut. Colorațiile Gram pe lichidul pericardic au specificitate de 99%, dar sensibilitate de doar 38% pentru excluderea infecției comparativ cu culturile bacteriene.<sup>14</sup> Combinarea cu antigenul membranelor epiteliale, CEA și colorația imunocitochimică cu vimentin poate fi utilă pentru a distinge celulele mezoteliale reactive și de adenocarcinom.<sup>85</sup> Anticorpii antimiolemă și antisarcolemă, precum și reacția de fixare a complementului au fost găsite în special în pericarditele virale și autoimune.<sup>10</sup> In vitro, cardiocitoliza determinată de revărsatul lichidian pericardic pe celulele izolate din cord de șobolan, cu sau fără adăugarea de sursă de complement, a fost observată în primul rând în pericardita autoimună.<sup>75,86</sup> O valoare de 200 pg/l a IFN- $\alpha$  are sensibilitate și specificitate de 100% în diagnosticul pericarditei tuberculoase.<sup>84</sup>

drenajul chirurgical prin pericardiotomie subxifoidiană.<sup>135</sup> Pericardiectomia este necesară la pacienții cu revărsat pericardic purulent gros, floconos, cu multiple aderențe, în caz de tamponadă recurentă, infecție persistentă și progresie către constrictie.<sup>136</sup> Pentru pericardiectomie combinată cu tratament antibiotic a fost raportată o mortalitate legată de intervenția chirurgicală de până la 8%, dar mortalitatea totală este mai mare.

**Pericardita tuberculoasă**

În ultima decadă, în țările dezvoltate, pericardita TBC a fost detectată în principal la pacienții imunodeprimați (SIDA).<sup>140</sup> Rata mortalității în pericardita TBC lichidiană acută, netratată este de aproape 85%. Pericardita constrictivă apare în 30-50% din cazuri.<sup>139,142</sup> Tabloul clinic este variabil: pericardită acută cu sau fără revărsat lichidian; tamponadă cardiacă, revărsat pericardic asimptomatic, frecvent în cantitate mare, cu tendință la recidivă, simptome date de

infecție precum febră persistentă, pericardită acută constrictivă, subacută constrictivă, exsudativ-constrictivă sau cronic constrictivă și calcificări pericardice.<sup>3,73</sup> Diagnosticul este confirmat de identificarea Mycobacterium tuberculosis în lichidul sau țesutul pericardic și/sau de prezența de granuloame cazeoase la nivelul pericardului. Pericardita la un pacient diagnosticat cu tuberculoză extracardiacă, este cel mai probabil de cauză TBC (trebuie să fie efectuate mai multe culturi din spută).<sup>3,143</sup> Testul cutanat la tuberculină poate să fie fals negativ la 25-33% din pacienți<sup>139</sup> și fals pozitiv la 30-40% (pacienți vârstnici).<sup>140</sup> Recent, a fost introdus un test imuno-enzimatic (enzyme-linked immunospot - ELISPOT),<sup>150</sup> care are o acuratețe mai mare, detectând celulele T specifice pentru antigenul Mycobacterium tuberculosis. Afectarea TBC perimio-cardică se asociază, de asemenea, cu titruri serice crescute de anticorpi antimiolemă și antimiozină.<sup>151</sup> Diagnosticul de pericardită TBC stabilit prin pericardiocentază variază

**Tabelul 7 Diagnosticul diferențial al formelor specifice de pericardită**<sup>118-130</sup>

	Virale	Bacteriene	Tuberculoasă	Autoimună
Agenți microbieni cu tropism cardiac	Entero-, echo-, adeno, citomegalo-, Ebstein Barr, herpes simplex, gripal, parvo B19, virusul hepatitic A, B, C, HIV	Stafilococ, pneumococ, streptococ, Neisseria, proteus, bacili gram negativi, Legionella	Mycobacterium tuberculosis	Procese autoimune în absența agenților virali și bacterieni
Decelarea cauzei prin	PCR sau hibridizare in situ (nivel de evidență B, indicație clasa IIa)	Colorație Gram, cultură bacteriană, PCR pentru Borelia și chlamydia pneumoniae (nivel de evidență B, indicație clasa I)	Ziehl-Nielsen, colorație auramin 0, cultură, PCR (nivel de evidență B, indicație clasa I)	Fixarea Ig de peri- și epicard, PCR negativ pentru agenții cu cardiotropism, epicardită (nivel de evidență B, indicație clasa IIa)
Incidența (%) în țările din Europa de Vest	30	5-10 la 100000 pacienți	<4 (mult mai mare în Africa și America de Sud)	20-30
Raport bărbați: femei	3:1	1:1	1:1	1:1
Predispoziție	Necunoscută	Consum cronic de alcool, imunodepresie	Abuz de alcool, infecție HIV	Asociere cu tulburări autoimune
Tablou clinic	Identic cu pericardita acută, frecvent subfebră	Febră septică, fulminant, tahicardie, frecătură pericardică	Subfebrilitate, cronic	Subfebrilitate, cronic
Cantitatea de lichid	Variabilă, cel mai frecvent mică	Variabilă	Variabilă, cel mai frecvent mare	Variabilă
Tamponada	Nu apare frecvent	80%	Frecventă	Nu apare frecvent
Remisie spontană	Frecvent	Nu	Nu	Rar
Rata recurenței	30-50%	Rar	Frecvent	Frecvent; >25%
Aspectul lichidului pericardic	Seros/ serosanguinolent	Purulent	Serosanguinolent	Seros
Conținut de proteine	> 3g/dl	Ridicat	Ridicat/ intermediar	Intermediar
Număr de leucocite (lichid pericardic)	> 5000/ml	>> 10000/ml	Intermediar > 8000/ml	Intermediar < 5000/ml
Analiza lichidului pericardic	Limfocite activate și macrofage (rar) Adenozindeaminaza (ADA)-negativă	Granulocite și macrofage (numeroase) ADA-negativă	Granulocite și macrofage (intermediar) ADA-positivă (>40 U/ml)	Limfocite activate și macrofage (rar) ADA- negativă
Biopsie peri- și epicardică	Peri-/epicardită limfocitică, PCR pozitiv pentru virusurile cu cardiotropism	Epicardită leucocitică	Granulom cazeos, PCR	Peri-/epicardită limfocitică, PCR negativ
Mortalitate în absența tratamentului	Dependentă de agent și de tamponadă	100%	85%	În tamponada netratată
Tratament intrapericardic	Drenaj, dacă este necesar, nu se administrează corticosteroizi intrapericardic	Drenaj și lavaj (salin) cu gentamicină 80 mg i.p.	Drenaj, dacă este necesar	Drenaj, triamcinolon i.p. (evidență B, indicație IIa)
Pericardiotomie/pericardiectomie	Rareori necesară	Necesară de urgență (nivel de evidență B, indicație I)	Rareori necesară	Rareori necesară
Tratament sistemic	Imunoglobuline i.v., IFN (în pericardita enterovirală) s.c.	Antibiotice i.v.	Tuberculostatic + prednison	AINS, colchicină, prednisolone/ azathioprină
Constricție	Rar	Frecvent	Frecvent (30-50%)	Rar

între 30-76% în funcție de metoda aplicată pentru analiza lichidului pericardic.<sup>139, 144</sup> Lichidul pericardic prezintă densitate mare, niveluri crescute de proteine și număr mare de leucocite (între 0,7-54 x 10<sup>9</sup>/l).<sup>140</sup> Important, prin PCR se poate identifica rapid ADN-ul Mycobacterium tuberculosis din doar 1 μl de lichid pericardic.<sup>144, 145</sup> Activitatea crescută a adenozin deaminazei și concentrația mare de inter-

feron α sunt de asemenea diagnostice, având sensibilitate și specificitate mare (Focus box 3): De asemenea pericardioscopia și biopsia pericardică au ameliorat acuratețea diagnosticului pericarditei TBC.<sup>18</sup>

Biopsia pericardică permite un diagnostic mai rapid cu sensibilitate mai mare decât pericardiocenteza (100 vs. 33%).

**Focus box 4** Pericardioscopia și biopsia epicardică/pericardică

Tehnicile avansate de instrumentare, introducerea pericardioscopiei și tehnicile contemporane de histopatologie, virologie și de biologie moleculară au îmbunătățit valoarea diagnostică a biopsiei epicardice/pericardice.<sup>2, 10, 18, 19, 87-62, 90-93</sup> Pericardioscopia efectuată cu aer în loc de lichid, face posibilă inspectarea unor zone mari ale suprafeței pericardice, selectarea locului de biopsie și prelevarea în siguranță de numeroase probe.<sup>19</sup> Biopsia epicardică/pericardică tintită în timpul pericardioscopiei a fost utilă în special în diagnosticul pericarditei neoplazice.<sup>18, 19, 87, 88, 89</sup> Studiile efectuate în cazul pericardioscopiei flexibile nu au evidențiat nici o complicație majoră în timpul acestei proceduri. Mortalitatea raportată în studiile cu endoscop rigid a fost de 2,1%<sup>18</sup> și 3,5%<sup>88</sup> din cauza necesității efectuării anesteziei la pacienții cu revărsate pericardice în cantitate foarte mare.

Au fost testate diferite scheme de tratament antituberculos cu durată variabilă (6, 9, 12 luni).<sup>78,139,140,143</sup> Cu toate acestea, ar trebui să fie tratați doar pacienții cu pericardită TBC dovedită sau foarte probabilă. Prevenirea dezvoltării constrictiei în cazul revărsatelor pericardice cronice cu etiologie incertă prin administrarea „ex iuvantibus” de tratament antituberculos nu a avut succes.<sup>152</sup> Utilizarea steroizilor rămâne controversată.<sup>143,147,153</sup> O meta-analiză efectuată la pacienții cu pericardită exsudativă și constrictivă TBC<sup>154</sup> a sugerat faptul că tratamentul tuberculostatic combinat cu steroizi se asociază cu mai puține decese, cu necesar mai scăzut de pericardiocenteză sau pericardiectomie (nivel de evidență A, indicație de clasă IIb).<sup>143, 146</sup> Dacă se administrează, prednisonul trebuie să fie dat în doze mari (1-2 mg/kg pe zi) deoarece rifampicina este un inductor enzimatic al metabolizării hepatice a acestuia.<sup>9</sup> Această doză se menține timp de 5-7 zile și se reduce progresiv timp de 6-8 săptămâni, după care se întrerupe. Dacă, deși se administrează terapia combinată, se dezvoltă constrictie, se indică pericardiectomie (nivel de evidență B, clasă de indicație I).

### Pericardita în insuficiența renală

Insuficiența renală este o cauză frecventă de afectare pericardică, determinând revărsat lichidian pericardic în cantitate mare la până la 20% dintre pacienți.<sup>155</sup> Sunt descrise două forme: (1) Pericardita uremică - la 6-10% din pacienții cu insuficiență renală avansată (acută sau cronică) înainte de instituirea dializei sau la scurt timp după începerea acesteia.<sup>156</sup> Este produsă de inflamația pericardului visceral și parietal și se corelează cu nivelul azotemiei (BUN<sup>4</sup>60 mg/dl). (2) Pericardita secundară dializei - la până la 13% din pacienții cu hemodializă de întreținere,<sup>157</sup> și ocazional la cei cu dializă peritoneală cronică din cauza dializei necorespunzătoare și/sau supraîncărcării cu lichid.<sup>158</sup> Examinarea histopatologică a pericardului evidențiază aderențe între foițele pericardice care sunt îngroșate (aspect de „tartină cu unt”). Manifestările clinice pot include febră și durere toracică de tip pleuritic, dar mulți pacienți sunt asimptomatici. Frecătura pericardică poate să persiste și în revărsatele lichidiene în cantitate mare sau poate să fie tranzitorie. Din cauza afectării sistemului nervos autonom la pacienții uremici, frecvența cardiacă poate să fie scăzută (60-80 bătăi/min) în timpul tamponadei, chiar în condiții de febră și hipotensiune. Anemia, produsă de rezistența la eritropoietină<sup>159</sup> poate să agraveze tabloul clinic. ECG-ul nu evidențiază supradenivelările tipice difuze de segment ST-T observate în pericarditele acute de alte cauze datorită absenței inflamației miocardice.<sup>160</sup> Dacă ECG-ul este tipic pentru pericardita acută, trebuie să fie suspectată o intercurență infecțioasă.

Majoritatea pacienților cu pericardită uremică răspund rapid la hemodializă sau dializă peritoneală cu dispariția

durii toracice și a revărsatului pericardic. Pentru a evita producerea hemopericardului, trebuie să se efectueze hemodializă fără heparină. Hemodializa trebuie să fie efectuată cu prudență, deoarece eliminarea rapidă a lichidului poate să determine colaps cardiovascular la pacienții cu tamponadă și pretamponadă. Hipokaliemia și hipofosfatemia trebuie să fie prevenite prin suplimentarea soluției de dializă atunci când acest lucru este posibil.<sup>161</sup> Dializa intensivă determină în mod obișnuit rezoluția pericarditei în mai puțin de 1-2 săptămâni.<sup>162</sup> Dializa peritoneală, care nu necesită heparinizare, reprezintă alternativa de tratament atunci când pericardita este rezistentă la hemodializă sau atunci când nu poate fi efectuată hemodializă fără heparină. AINS și corticosteroizi sistemici au succes limitat atunci când dializa intensivă este inefficientă.<sup>163-165</sup> Tamponada cardiacă și revărsatele cronice în cantitate mare rezistente la dializă trebuie să fie tratate cu pericardiocenteză (nivel de evidență B, clasă de indicație IIa). Revărsatele lichidiene în cantitate mare, simptomatice, nerezolute trebuie să fie tratate prin instilarea de corticosteroizi intrapericardic după pericardiocenteză sau pericardiectomie subxifoidiană (triamcinolon hexacetonid 50 mg din 6 în 6 ore timp de 2-3 zile).<sup>157,166</sup> Pericardiectomia este indicată doar la pacienții refractari, intens simptomatici din cauza riscului său crescut de morbiditate și mortalitate. În intervalul de două luni după transplant renal, pericardita a fost raportată la 2,4% din pacienți.<sup>167</sup> Cauzele pot fi uremia sau infecția (CMV).

### Pericardita autoimună și afectarea pericardică în bolile sistemice autoimune

Diagnosticul de pericardită autoimună se stabilește utilizând următoarele criterii:<sup>2</sup> (1) număr crescut de limfocite și celule mononucleare >5000/mm<sup>3</sup> (limfocitoză autoimună) sau prezența de anticorpi îndreptați împotriva țesutului muscular cardiac (antisarcolemă) în lichidul pericardic (reacție autoimună mediată de anticorpi); (2) semne de inflamație pe biopsia epicardică/endomiocardică cu  $\geq 14$  celule/mm<sup>2</sup>; (3) excluderea infecției active virale în lichidul pericardic și biopsiile epicardice/endomiocardice (nu se izolează nici un virus, nu există titru de anticorpi IgM îndreptați împotriva virusurilor cu cardiotropism și PCR negativ pentru principalele virusuri cu cardiotropism); (4) excluderea prin PCR și/sau culturi a tuberculozei, infecțiilor cu *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia pneumoniae* și celelalte bacterii; (5) absența infiltrării neoplazice în lichidul pericardic și în prelevările pentru biopsie; (6) excluderea unor dezechilibre metabolice sistemice și a uremiei. Tratamentul intrapericardic cu triamcinolon este foarte eficient având incidența redusă a efectelor adverse.<sup>2</sup>

Pericardita, cu sau fără lichid, apare în cadrul poliserozitei din bolile sistemice autoimune: artrita reumatoidă, lupusul

eritematos sistemic (LES), scleroza sistemică, polimiozita/ dermatomiozita, boala mixtă de țesut conjunctiv, spondiloartropatia seronegativă, vasculitele sistemice și alergice, sindromul Behçet, granulomatoza Wegener și sarcoidoza.<sup>9</sup> Este indicat tratamentul intensiv al bolii de bază și cel simptomatic (nivel de evidență B, indicație de clasă I). Tratamentul trebuie să vizeze simptomele pericardice, rezoluția lichidului pericardic și a bolii de bază.

### Sindromul postinjurie cardiacă: sindromul postpericardiotomie

Sindromul postinjurie cardiacă apare în zile-luni după o leziune cardiacă, pericardică sau după amândouă.<sup>9,168</sup> Este asemănător cu sindromul post-infarct miocardic, ambele părând să fie variante ale aceluiași proces imunopatogenetic. Spre deosebire de sindromul post-infarct miocardic, sindromul postinjurie cardiacă declanșează o reacție acută mai intensă de eliberare de anticorpi anticardiaci (antisarcolemă și antifibrile), probabil datorată unei eliberări mai mari de material antigenic.<sup>168,169</sup> Revărsatul pericardic

apare, de asemenea, după transplant cardiac ortotopic (21%). Este mai frecvent la pacienții care primesc acid aminocaproic în timpul operației.<sup>170</sup> Tamponada cardiacă după chirurgia pe cord deschis apare mai frecvent după chirurgia valvulară (73%) decât după by-pass-ul aorto-coronarian (CABG) (24%) și este legată de utilizarea preoperatorie de anticoagulante.<sup>171</sup> De asemenea, după chirurgia cardiacă poate să apară pericardită constrictivă. Administrarea de warfarină la pacienții cu revărsat lichidian pericardic apărut precoce postoperator are un risc foarte crescut, în special la cei la care nu s-a efectuat pericardiocenteză și drenajul colecției.<sup>172</sup> Tratamentul simptomatic este ca în pericardita acută (AINS sau colchicină timp de câteva săptămâni sau luni, chiar și după dispariția revărsatului).<sup>173</sup> Tratamentul pe termen lung (3-6 luni) cu corticosteroizi orali sau pericardiocenteza și instilarea intrapericardică de triamcinolon (300 mg/m<sup>2</sup>) sunt opțiunile terapeutice în formele refractare. Reintervenția chirurgicală și pericardiectomia sunt rareori necesare. Prevenția primară a sindromului postpericardiotomie utilizând tratament steroid perioperator pe termen scurt sau colchicină este în curs de investigare.<sup>174</sup>

**Tabelul 8 Revărsatul pericardic posttraumatic** <sup>167-194</sup>

Cauza	Incidență (%)	Mortalitate	Tratament	Comentarii/ referințe
<i>Iatrogen</i>				
Puncție transseptală	1-3	<1%	Pericardiocenteză de salvare, dacă este necesar	Se utilizează angiografie biplană <sup>190</sup> Reversia anticoagularii
Perforarea arterei coronare în timpul PTCA (doar cu ghidul de dilatare)	Destul de frecventă	Nu există date	Așteptare cu atenție la retragerea ghidului	
Secționarea arterei coronare în timpul PTCA	0,3-3,2	Nu există date	Montarea unui stent (cel mai bine) sau ocluzia cu balon a vasului perforat, dacă este necesară puncție pericardică se reintroduce sângele recuperat pe venă pentru a preveni anemia.	Tratament chirurgical doar dacă >30% din miocard este afectat sau dacă hemoragia nu poate fi oprită <sup>191,192</sup>
Rotablația	0,1-3	Nu există date	Vezi mai sus	Vezi mai sus <sup>191,192</sup>
Transluminal extraction atherectomy (atherocath)	0-2%	Nu există date	Vezi mai sus	Vezi mai sus
Excimer laser angioplasty	1,7-3%	Nu există date	Vezi mai sus	Vezi mai sus <sup>192</sup>
High pressure stenting	<2% (?)	Nu există date	Vezi mai sus	Vezi mai sus <sup>192</sup>
Valvuloplastia mitrală	1-3%	<1%		<sup>190,198</sup>
Biopsia ventriculului stâng	0,1-3,3%	0%	Ecocardiografie de rutină după biopsie, pericardiocenteză, dacă este necesar; reversia anticoagularii	<sup>199,200,213</sup>
Biopsia ventriculului drept	0,3-5%	0-0,05%	Ecocardiografie de rutină după biopsie, pericardiocenteză, dacă este necesar; reversia anticoagularii	<sup>199,200,213</sup>
Sonde de stimulare	0-3-3,1%	0,1%	Ecocardiografie de rutină postimplantare, pericardiocenteză dacă este necesar	Revărsat pericardic cu/fără tamponada <sup>209,210</sup> , sindrom postpericardiotomie <sup>211</sup> , pericardită constrictivă <sup>212</sup>
<i>Alte cauze</i>				
Înjurie (directă: de ex. înjunghiere indirectă: compresie, masaj cardiac extern)	Nu există date	Frecvent letală	Direct: chirurgie (vezi text) Indirect: pericardiocenteză sau chirurgie	
Disecție aortică	48% post mortem, 17-45% în studiile clinice	Letală dacă nu este operată	Ecografie transesofagiană, CT sau RMN, chirurgie de urgență	În special în De Bakey I+II = Stanford tip A <sup>203,208</sup>



## Pericardita post-infarct

Se disting două forme de pericardită post-infarct: o formă "precoce" (pericardita epistenocardiică) și o formă "tardivă" (sindromul Dressler).<sup>175</sup> Pericardita epistenocardiică, produsă prin exsudație directă, apare în 5-20% din infarctele miocardice transmurale, dar este rareori descoperită clinic. Sindromul Dressler apare la interval de o săptămână-câteva luni de la debutul clinic al infarctului miocardic având simptome și manifestări clinice asemănătoare sindromului postinjurie cardiacă. Nu presupune prezența unui infarct transmural<sup>176</sup> și poate de asemenea să reprezinte o extensie a pericarditei epistenocardiice. Incidența acestuia este de 0,5-5%<sup>177</sup> și este chiar mai scăzută la pacienții trombolizați (<0,5%),<sup>178</sup> dar apare mai frecvent în cazurile de hemoragie pericardică după tratament antitrombotic.<sup>175,179</sup> În plus, modificările ECG sunt frecvent acoperite de modificările date de infarctul miocardic. Modificările ECG din stadiul I sunt neobișnuite și sugerează sindromul "precoce" post-infarct miocardic în timp ce lipsa evoluției sau "revenirea" undelor T anterior inversate este puternic sugestivă pentru pericardita din infarctul miocardic.<sup>180,181</sup> Revărsatul pericardic post-infarct > 10 mm se asociază mai frecvent cu hemopericard și două treimi dintre acești pacienți pot să dezvolte tamponadă/ruptură de perete liber.<sup>182</sup> Tratamentul chirurgical de urgență este salvator. Totuși, dacă intervenția chirurgicală imediată nu este posibilă sau e contraindicată, pericardiocenteza și instilarea intrapericardică de fibrină este o alternativă în tamponada subacută.<sup>182, 183</sup>

Este necesară spitalizarea pentru urmărirea evoluției, diagnosticul diferențial și adaptarea tratamentului. Ibuprofenul, care crește fluxul coronar, este medicamentul de elecție.<sup>184</sup> Aspirina, în doze de până la 650 mg din 4 în 4 ore timp de 2-5 zile, a fost de asemenea utilizată cu succes. Celelalte antiinflamatoare nesteroidiene prezintă risc de subțiere a zonei de infarct.<sup>185</sup> Terapia cu corticosteroizi se poate utiliza doar în caz de simptome refractare, dar poate întârzia vindecarea infarctului miocardic (nivel de evidență B, clasă de indicație IIa).

## Pericardita posttraumatică și hemopericardul din disecția de aortă

Injuria pericardică directă poate fi provocată de leziuni accidentale sau iatrogene.<sup>9,186-189</sup> Hemoragia, vasoconstricția și hemotorax-ul care determină hipotensiune severă și șoc pot masca pulsul paradoxal.<sup>189</sup> Trebuie să se efectueze toracotomie și sutură chirurgicală pentru stabilizare hemodinamică.

Tamponada iatrogenă apare cel mai frecvent în cazul valvuloplastiei mitrale percutane, în timpul sau după puncția transseptală, în special, atunci când nu este disponibil un laborator de cateterism biplan și când atriu stâng este mic.

În timp ce puncția septului interatrial este asimptomatică, penetrarea peretelui liber provoacă durere toracică imediată. Dacă sunt puncționate structuri de înaltă presiune, apare deteriorare rapidă. Totuși, dacă doar peretele atrial este perforat, debutul simptomelor și apariția tamponadei poate întârzia 4-6 ore. Pericardiocenteza de salvare este realizată cu succes în 95-100% din cazuri având mortalitate mai mică de 1%<sup>36</sup> (Tabelul 8).

Secționarea arterei coronare și tamponadă cardiacă acută sau subacută se poate produce în timpul intervențiilor coronariene percutane.<sup>191, 192</sup> O soluție de tratament al perforației arterei coronare este implantarea de stent acoperit cu membrană.<sup>196, 197</sup> Perforarea arterei coronare cu un ghid de dilatare nu este rară și poate să determine rareori hemoragie pericardică semnificativă.

În timpul biopsiei endomiocardice a ventriculului drept, din cauza rigidității reduse a miocardului, cateterul poate perfora miocardul, în special atunci când biptom-ul nu a fost deschis înainte de a ajunge la marginea endocardului. Rata perforației a fost raportată a fi între 0,3-5%, determinând tamponadă și colaps circulator în mai puțin de jumătate din cazuri.<sup>199, 200, 213</sup> Incidența hemopericardului în timpul biopsiei endomiocardice a ventriculului stâng este mai scăzută (0,1-3,3%). Perforațiile cardiace par să se însoțească de bradicardie și hipotensiune cu debut brusc.<sup>199</sup> Complicațiile severe, care determină decesul legat de procedură, au apărut în doar 0,05% într-un studiu mondial pe mai mult de 6000 cazuri<sup>200</sup> și la nici unul din cei 2537 din pacienții înregistrați într-un centru experimentat de referință.<sup>213</sup>

Sondele generatorului de puls care perforează ventriculul drept sau electrozii fixați epicardic pot provoca pericardită cu tamponadă, adeziuni sau constricție. Un prim indiciu poate fi apariția unui bloc de ramură dreaptă în locul blocului de ramură stângă care este indus în mod obișnuit.<sup>209-212</sup>

Traumatismul penetrant toracic reprezintă riscul major al unui accident rutier. Forța de decelerare poate să determine contuzie miocardică cu hemopericard, ruptură cardiacă, ruptură pericardică sau herniere. Trebuie să fie efectuate de urgență ecocardiografie transesofagiană în camera de gardă<sup>202</sup> sau tomografie computerizată. Lezarea indirectă a pericardului este mai dificil de detectat. De asemenea, după leziune poate să se producă ruptura pericardului și prolapsarea parțială a cordului în mediastin și spațiul pleural.<sup>187</sup>

În disecția de aortă ascendentă, revărsatul lichidian pericardic poate apărea la 17-45% dintre pacienți și în 48% din autopsii (Tabelul 8).<sup>203</sup> Într-un studiu clinic pe disecția de aortă, tamponada pericardică a fost găsită prin examen CT,<sup>204</sup> RMN,<sup>205</sup> sau ecocardiografic<sup>206</sup> la 17-33% din pacienții cu disecție de tip I și 18-45% în tipul II de disecție și 6% în tipul III de disecție.<sup>204</sup> Pericardiocenteza este contraindicată, din cauza riscului de agravare a hemoragiei și extensie a disecției.<sup>207, 214</sup> Intervenția chirurgicală trebuie să fie practică imediat după stabilirea diagnosticului prin

ecocardiografie și/sau CT/RMN, chiar dacă nu pot fi efectuate coronarografie sau aortografie (nivel de evidență B, indicație de clasă I).

### Pericardita neoplazică

Tumorile primare ale pericardului sunt de 40 de ori mai puțin frecvente decât cele metastatice.<sup>9</sup> Mezoteliomul, cea mai frecventă tumoră primară, este aproape întotdeauna incurabil. Tumorile metastatice ale pericardului au fost decelate în 15-30% din toate autopsiile efectuate la pacienții cu neoplazii și în 4% din autopsiile generale.<sup>215</sup> Cauzele cele mai frecvente de tumori maligne secundare sunt neoplasmul bronho-pulmonar, cancerul mamar, melanomul malign, limfoame și leucemii. Revărsatul pericardic poate fi în cantitate mică sau mare cu iminență de tamponadă (recurență frecventă) sau constricție. Poate fi chiar manifestarea inițială a afecțiunii maligne.<sup>216</sup> Majoritatea pacienților cu revărsat pericardic malign în cantitate mică sunt asimptomatici, mai ales atunci când acumularea lichidului pericardic se produce treptat. Apariția simptomelor - dispnee, tuse, durere toracică, tahicardie, turgescență jugulară se observă atunci când volumul de lichid este mai mare de 500 ml. De asemenea, pot să apară ortopnee, fatigabilitate, disfagie, sincopă, palpitații, frecătură pericardică, sughiț, diminuarea zgomotelor cardiace, revărsat pleural, hepatomegalie, oligurie și edeme.<sup>9</sup> Pulsul paradoxal, hipotensiunea, șocul cardiogenic și mișcarea paradoxală a pulsului venos jugular sunt semne importante de tamponadă cardiacă.

Diagnosticul se bazează pe confirmarea prezenței infiltratului malign la nivelul sacului pericardic. Pe lângă aceasta, la aproximativ două treimi dintre pacienții cu neoplasm documentat, revărsatul pericardic este produs de cauze nonmaligne, de ex. pericardită secundară iradierii sau infecțiilor oportuniste.<sup>87, 88</sup> Radiografia toracică, ex. CT și RMN pot evidenția lărgire mediastinală, mase hilare și revărsat pleural.<sup>9</sup> Analiza lichidului pericardic, biopsia pericardică și epicardică sunt esențiale pentru confirmarea pericarditei neoplazice (nivel de evidență B, indicație de clasă I) (Focus box 3-5).

Pericardiocenteza are indicație de clasă I în tratamentul tamponadei cardiace. Următoarele etape sunt recomandate în caz de revărsat pericardic fără tamponadă la care se suspectează origine neoplazică: (1) terapia de bază este reprezentată de tratament sistemic antineoplazic putând să prevină recurențele în până la 67% din cazuri<sup>216</sup> (nivel de evidență B, indicație de clasă I); (2) pericardiocenteza pentru ameliorarea simptomelor și stabilirea diagnosticului (nivel de evidență B, indicație de clasă IIa); (3) instilarea intrapericardică de agenți citostatici/ sclerozanți (nivel de evidență B, indicație de clasă IIa). Drenajul pericardic este recomandat, atunci când este tehnic posibil, la toți pacienții cu revărsate pericardice mari din cauza ratei cres-

cute de recurență (40-70%) (nivel de evidență B, indicație de clasă I).<sup>217-223</sup> Prevenirea recurențelor, poate fi realizată prin instilarea intrapericardică de: agenți sclerozanți, citotoxici sau imunomodulatori. Tratamentul intrapericardic în funcție de tipul de tumoră a indicat faptul că administrarea de cisplatin este mai eficientă în cazul tumorilor secundare cancerului bronhopulmonar și instilarea intrapericardică de thiotepa este mai eficientă în metastazele din cancerul mamar.<sup>224-226</sup> Nici un pacient nu a prezentat semne de pericardită constrictivă (pentru ambii agenți nivel de evidență B, indicație de clasă IIa). De asemenea, tetraciclina ca agent sclerozant controlează revărsatul pericardic malign în aproximativ 85% din cazuri, dar efectele adverse și complicațiile sunt destul de frecvente: febră (19%), durere toracică (20%) și aritmii atriale (10%) (nivel de evidență B, indicație de clasă IIb).<sup>216, 222, 223</sup> Deși scleroterapia clasică după instilare intrapericardică de tetraciclina, doxiciclină, minociclină și bleomicină reprezintă o procedură eficientă, pericardita constrictivă secundară fibrozei rămâne o problemă gravă la supraviețuitorii pe termen lung.<sup>223</sup> Deși administrarea intrapericardică de radionuclizi a avut rezultate foarte bune, nu este în totalitate acceptată din cauza problemei logistice legată de radioactivitatea acestora<sup>227</sup> (nivel de evidență B, indicație de clasă IIa). Radioterapia este foarte eficientă (93%) în controlarea revărsatului pericardic malign (nivel de evidență B, indicație de clasă IIa) la pacienții cu tumori radiosensibile cum sunt limfoamele și leucemiile. Totuși, radioterapia la nivelul cordului poate produce, de asemenea, miocardită și pericardită.<sup>216</sup> Pericardiotomia subxifoidiană este indicată atunci când pericardiocenteza nu poate să fie efectuată (nivel de evidență B, indicație de clasă IIb).<sup>228</sup> Procedura poate fi efectuată cu anestezie locală, dar pot să apară complicații cum sunt ruptura miocardică, pneumotorax-ul și decesul.<sup>216, 229-233</sup> Pleuropericardiotomia permite drenajul revărsatului pericardic malign în spațiul pleural (nivel de evidență C, indicație de clasă IIb). Se asociază cu rată mai mare de complicații și nu prezintă avantaje comparativ cu pericardiocenteza și pericardiotomia subxifoidiană. Pericardiectomia este rareori indicată, în special în caz de pericardită constrictivă sau complicații la procedurile anterioare.<sup>216</sup> Pericardiotomia percutană cu balon creează o comunicare directă pleuro-pericardică, care permite drenajul fluidului în spațiul pleural (nivel de evidență B, indicație de clasă IIa). Aceasta pare să fie eficientă (90-97%) și sigură<sup>38, 224</sup> în revărsatele maligne mari și tamponada recurentă, dar prezintă risc de diseminare a celulelor neoplazice.

### Forme rare de pericardită

#### Pericardita fungică

Pericardita fungică apare în principal la pacienții imuno-deprimați sau în timpul endemiilor cu infecții fungice.<sup>235</sup>

Tabloul clinic cuprinde toate tipurile de afectare pericardică, inclusiv miocardită fungică.<sup>3</sup> Pericardita fungică este determinată în principal de fungi care au caracter endemic (*Histoplasma*, *Coccidioides*) sau non-endemic - oportuniști (*Candida*, *Aspergillus*, *Blastomyces*) și semi-funghi (*Nocardia*, *Actinomyces*).<sup>236-238</sup> Diagnosticul se stabilește prin colorația și cultura lichidului sau țesutului pericardic. Dozarea anticorpilor antifungici din ser sunt de asemenea utili în stabilirea diagnosticului infecției fungice.<sup>3</sup> Tratamentul antifungic cu fluconazol, ketoconazol, itraconazol, amfotericina B, amfotericina B lipozomală sau complexul lipidic amfotericină B este indicat la pacienții cu pericardită fungică documentată (nivel de evidență B, indicație de clasă I). La tratamentul cu medicamente antifungice se pot adăuga corticosteroizi și AINS (nivel de evidență C, indicație de clasă IIa). Pacienții la care apare pericardită în contextul histoplasmozei nu necesită terapie antifungică, dar răspund la tratament cu antiinflamatorii nesteroidiene administrat timp de 2-12 săptămâni. Sulfonamidele reprezintă medicamentul de elecție în nocardioză. În actinomicoză trebuie administrată o combinație de trei antibiotice care include penicilină (nivel de evidență C, indicație de clasă I). Pericardiocenteza sau tratamentul chirurgical sunt indicate în caz de instabilitate hemodinamică. Pericardiectomia este indicată în pericardita constrictivă fungică (nivel de evidență C, indicație de clasă I).

### Pericardita postiradiere

Probabilitatea de apariție a pericarditei indusă de iradiere este influențată de sursa aplicată, doza de radiații, durata și secvențialitatea terapiei, volumul expus radiației, forma câmpului manta terapeutic și vârsta pacientului.<sup>239</sup> Pericardita post-iradiere poate să apară în timpul terapiei sau după luni-ani - cu o latență de până la 15-20 ani. Revărsatul pericardic poate să fie seros sau hemoragic, ulterior poate să prezinte aderențe fibrinoase și să fie constrictiv, iar în mod tipic nu prezintă calcificări tisulare. Simptomele pot să fie mascate de boala de bază sau de chimioterapia administrată. Examenele imagistice se

încep cu ecocardiografie, urmată de CT sau RMN cardiac dacă este necesar. Pericardita fără tamponadă poate să fie tratată conservator sau se poate efectua pericardiocenteză în scop diagnostic sau dacă apare instabilitate hemodinamică/ tamponadă. Pericardita constrictivă poate să apară la până la 20% din pacienți, necesitând pericardiectomie. Mortalitatea operatorie este crescută (21%) și supraviețuirea postoperatorie la cinci ani este foarte scăzută (1%) în principal din cauza fibrozei miocardice.

### Chilopericardul

Chilopericardul reprezintă o comunicare între sacul pericardic și ductul toracic, care rezultă în urma unui traumatism, a unei malformații congenitale sau ca o complicație a chirurgiei pe cord deschis,<sup>241</sup> limfangioamelor mediastinale, hamartoamelor limfangiomatoase, limfangiectaziei și obstrucției sau malformației ductului toracic.<sup>242</sup> Infecția, tamponada sau constricția pot agrava prognosticul.<sup>243</sup> Lichidul pericardic este steril, inodor și opalescent cu aspect alb-lăptos, iar microscopic se decelează picături mici de grăsime. Natura chiliformă a lichidului este confirmată de pH-ul alcalin al acestuia, greutatea specifică între 1010 și 1021,<sup>5</sup> colorația Sudan III pentru grăsimi, concentrații crescute de trigliceride (5-50 g/l) și proteine (22-60g/l) conexiunile limfatice ale acestuia cu pericardul.<sup>247</sup> Tratamentul depinde de etiologia și de cantitatea de lichid chilos acumulată.<sup>248</sup> Chilopericardul apărut după o intervenție chirurgicală toracică sau cardiacă și fără semne de tamponadă se tratează preferabil prin pericardiocenteză și dietă (trigliceride cu lanț mediu de atomi de carbon).<sup>249,250</sup> Dacă nu poate fi oprită acumularea de lichid chilos, se impune tratamentul chirurgical (nivel de evidență B, indicație de clasă I). Dacă eșuează tratamentul conservator și pericardiocenteza, șuntul pericardio-peritoneal printr-o fereastră pericardică reprezintă o opțiune satisfăcătoare.<sup>251,252</sup> În mod alternativ, atunci când traiecul ductului toracic a fost identificat cu precizie, ligatura și rezecția acestuia chiar deasupra diafragmului este tratamentul cel mai eficient.<sup>253</sup> În chilopericardul secundar, de ex. tumoră mediastinală, trebuie tratată boala de bază.

#### Focus box 5 Analiza țesutului epicardic/ pericardic

Histologia biopsiilor epicardice/pericardice poate stabili diagnosticul la pacienții cu pericardită neoplazică și tuberculoză.<sup>19,89,91</sup> Diagnosticul pericarditei virale poate fi stabilit prin tehnici PCR care au sensibilitate și specificitate mai mare comparativ cu izolarea virusului din lichid și țesut.<sup>93,94-97</sup> Imunohistochimia, în special reacția de fixare a IgG, IgM și IgA și complementului contribuie semnificativ la valoarea diagnostică a biopsiei epicardice.<sup>2</sup> Specificitatea reacției de fixare a imunoglobulinelor este de 100% în pericardita autoimună. Reacția de fixare a complementului apare în principal la pacienții cu formă autoimună și rareori la pacienții cu pericardită neoplazică.<sup>10</sup>

Mezoteliomul malign poate fi diferențiat de adenocarcinomul pulmonar prin colorație imunohistochimică pentru ACE, apoproteina surfactantului, antigenele Lewis a și Tn.<sup>98</sup> Majoritatea (78%) mezoteliomelor maligne exprimă keratină, iar ACE și apoproteina surfactantului nu au fost detectate în nici un tip de mezoteliom. Pe de altă parte, adenocarcinoamele pulmonare nu exprimă doar keratină (100%), ci și ACE (62%) și apoproteina surfactantului (62%). Exprimarea antigenului de grup sanguin Lewis a și antigenului Tn a fost detectată în 76% și 62% din adenocarcinoamele pulmonare, în timp ce doar în cazul unui mezoteliom a fost detectat antigenul Lewis a.

Tabelul 9 Pericardita indusă de medicamente și substanțe toxice

A. Lupusul eritematos indus medicamentos		
Procainamidă	Metildopa	Izoniazidă
Tocainidă	Mesalazină	Hidantoină
Hidralazină	Rezerpină	
B. Reacție de hipersensibilitate		
Penicilină	Triptofan	Cromolin de sodiu
C. Reacție idiosincrazică sau hipersensibilitate		
Metisergidă	Amiodaronă	Ciclofosfamidă
Minoxidil	Streptokinază	Ciclosporină
Practolol	Acid p-aminosalicilic	Mesalazină
Bromocriptină	Tiazide	5-fluorouracil
Psicofuranină	Streptomicină	Vaccinuri (variolă, malarie)
Inhalarea de polimeri din gaze	Tiouracili	GM-CSF
Cytarabin	Sulfamide	
Fenilbutazonă		
D. Derivați de antraciline		
Doxorubicin	Daunorubicin	
E. Boala serului		
Antiser străin (de ex. antitetanos)	Produse din sânge	
F. Veninuri		
Înțepătură de scorpion		
G. Reacții la substanțe străine (aplicate direct la nivelul pericardului)		
Talc (silicat de Mg)	Tetracilină/alți agenți sclerozanți	Fier în â-talasemie
Siliciu	Azbest	
H. Hemoragie pericardică secundară/ hemopericard		
Anticoagulante	Agenți trombolitici	
I. Febra la polimerii din gaze – inhalare de gaze degajate din arderea politetrafluoretilenei (Teflon)		

### Pericardita indusă de medicamente și toxice

Reacția pericardică la medicamente este rară. Totuși, câteva medicamente și substanțe toxice pot induce pericardită, tamponadă, aderențe, fibroză sau constricție (Tabelul 9).<sup>9,254</sup> Mecanismele includ reacția din lupusul indus medicamentos, idiosincrazia, "boala serului", reacția față de substanțe străine și imunopatogeneza. Tratamentul se bazează pe întreruperea agentului etiologic și pe terapie simptomatică.

### Revărsatul pericardic din afecțiunile tiroidei

Revărsatul pericardic apare la 5-30% din pacienții cu hipotiroidism.<sup>9</sup> Lichidul se acumulează lent și tamponada apare rareori. În anumite cazuri poate să apară pericardită cu colesterol. Diagnosticul de hipotiroidism se bazează pe nivelurile serie ale tiroxinei și ale hormonului stimulator tiroidian (TSH). Pot fi prezente bradicardie, microvoltaj QRS și inversare sau aplatizare de undă T pe ECG, cardiomegalie la examenul radiologic și revărsat pericardic la examinarea ecocardiografică, precum și istoric de disfuncție tiroidiană secundară iradierii,<sup>250</sup> miopatie, ascită, revărsat lichidian pleural și edem uveal.<sup>255-259</sup> Terapia cu hormoni tiroidieni reduce revărsatul pericardic (nivel de evidență B, indicație de clasă I).

### Revărsatul pericardic în sarcină

Nu există evidențe că sarcina modifică susceptibilitatea pentru afecțiunile pericardului. Totuși, multe femei însărcinate prezintă hidropericard în cantitate mică-medie fără expresie clinică începând cu al treilea trimestru. Compresia cardiacă este rară. Modificările ECG ale pericarditei acute din sarcină trebuie să fie diferențiate de subdenivelările ușoare de segment ST și modificările undei T observate în mod normal în sarcină (Tabelul 10).<sup>260-275</sup>

Constricția ocultă devine manifestă în sarcină din cauza creșterii volumului sanguin.<sup>261</sup> Majoritatea afecțiunilor pericardice sunt tratate ca cele din afara sarcinii. Este necesară precauție în cazul dozelor mari de aspirină care pot determina închiderea prematură a ductului arterial și al colchicinei care este contraindicată în sarcină. Pericardiotomia și pericardiectomia pot fi efectuate în siguranță dacă este necesar și nu prezintă risc pentru sarcinile următoare.<sup>262,263</sup> Lichidul pericardic fetal poate fi detectat prin ecocardiografie după 20 săptămâni de sarcină și are în mod normal o grosime mai mică sau egală cu 2 mm. Prezența unei cantități mai mari de lichid trebuie să ridice suspiciunea unui hidrops fetal, incompatibilitate de Rh, hipalbuminemie și reacție imună sau transmitere maternă de micoplasma sau de alte infecții, și neoplazie.<sup>264</sup>

### Mulțumiri

Membrii Echipei de Lucru au plăcerea de a mulțumi Prof. Dr. Annalisa Angelini (Padua, Italia), Președintele Grupului de Lucru de Dezvoltare a Anatomiei și a Histopatologiei și Dr. Steffen Lamparter (Marburg, Germania) pentru contribuția acestora la realizarea secțiunii din Ghid referitoare

**Tabelul 10 Abordarea diagnostică a pericarditei din sarcină**<sup>260-275</sup>

Procedură	Indicații	Interpretarea în timpul sarcinii
Puls paradoxal	Diagnosticul tamponadei cardiace	Poate fi de asemenea prezent în ultima parte a sarcinii în absența revărsatului pericardic Pericardita constrictivă cronică (~50%) Astm bronșic/emfizem Embolism pulmonar Obezitate extremă Șoc hipovolemic
Electrocardiogramă	Pericardită acută Miopericardită	Modificările ECG din pericardita acută <sup>9</sup> trebuie să fie diferențiate de modificările normale din sarcină Deviație axială QRS stângă sau dreaptă <sup>268</sup> Subdenivelare segment ST și modificări ale unde T q și unda P inversată în DIII care variază cu respirația, amplitudine mai mare a unde R în V2 Tahicardie sinusală, extrasistole atriale și/sau ventriculare <sup>270</sup>
Radiografie toracică <sup>a</sup>	Suspectarea tamponadei cardiace sau hemopericard în disecția aortică, dacă nu este disponibilă ecocardiografia Traumatism toracic	Cordul poate să pară mărit (orizontalizare)  O creștere a mărării plămânilor poate simula redistribuție vasculară (insuficiență VS în perimiocardită) Revărsat pericardic în cantitate mică se găsește frecvent precoce postpartum <sup>271</sup> , având rezoluție spontană în 1-2 săptămâni după naștere
Ecocardiografie	Revărsat pericardic/ tamponadă Hemopericard în disecția de aortă	Dilatarea cavităților drepte (poziție lateral stângă) <sup>272</sup> Dimensiunile sistolice VS nemodificate sau ușor crescute
Imagine prin rezonanță magnetică <sup>b</sup> Cateterizare Swan-Ganz	Hemopericard în disecția de aortă <sup>273</sup> Confirmarea tamponadei cardiace sau a constricției <sup>274</sup>	
Cateterizare cardiacă <sup>c</sup>	Pericardită constrictivă <sup>274</sup>	Se preferă abordul brahial (pentru a minimaliza iradierea)
Pericardiocenteză	Hemopericard în disecția de aortă Doar în tamponadă sau pericardiocenteză diagnostică la pacienții aflați în stare critică	Protecție corespunzătoare (expunere minimă) Sub ghidaj ecocardiografic pentru a evita expunerea fătului la radiații ori de câte ori este posibil
Pericardioscopie și biopsie epicardică/ pericardică	Doar dacă are indicații vitale <sup>10,19</sup>	Expunerea fătului la radiații este similară cu cea din timpul cateterismului cardiac

<sup>a</sup> Iradierea estimată la nivelul uterului este joasă (0,2-43,0 mrad)<sup>267</sup>, dar este mai bine să fie evitată în sarcină.  
<sup>b</sup> Siguranța nu este stabilită în totalitate.<sup>274</sup>  
<sup>c</sup> Doze mari de radiații (~500 mrad asupra fătului, chiar în condițiile unui scut de protecție corespunzător) (488).  
<sup>d</sup> Dacă apare decompensare cardiacă în timpul sarcinii, la pacientele cu pericardită constrictivă, în special dacă se ia în considerare tratamentul chirurgical, este necesar cateterism cardiac pentru: (1) confirmarea diagnosticului și (2) excluderea asocierii bolii coronariene la pacientele cu multipli factori de risc și cu vârsta >35 ani

la histopatologia pericardului și analizarea lichidului pericardic. De asemenea apreciem foarte mult asistența tehnică amabilă a D-nei Veronica Dean (European Heart House).

Mulțumiri speciale Prof. Dr. Eloisa Arbustini pentru contribuția importantă la realizarea rezumatelor acestor ghiduri.

## **BIBLIOGRAFIE**

1. Maisch B, Ristic AD. The classification of pericardial disease in the age of modern medicine. *Curr Cardiol Rep* 2002;4(1):13-21.
2. Maisch B, Ristic AD, Pankuweit S. Intrapericardial treatment of autoreactive pericardial effusion with triamcinolone: the way to avoid side effects of systemic corticosteroid therapy. *Eur Heart J* 2002;23: 1503-8.
3. Spodick DH. Infectious pericarditis. In: Spodick DH, editor. *The Pericardium: A Comprehensive Textbook*. New York: Marcel Dekker; 1997. p. 260-90.
4. Cottrill CM, Tamaren J, Hall B. Sternal defects associated with congenital pericardial and cardiac defects. *Cardiol Young* 1998; 8(1 ):100-4.
5. Meunier JP, Lopez S, Teboul J et al. Total pericardial defect: risk factor for traumatic aortic type A dissection. *Ann Thorac Surg* 2002;74(1 ): 266.
6. Connolly HM, Click RL, Schattenberg TT et al. Congenital absence of the pericardium: echocardiography as a diagnostic tool. *J Am Soc Echocardiogr* 1995;8:87-92.
7. Gassner I, Judmaier W, Fink C et al. Diagnosis of congenital pericardial defects, including a pathognomic sign for dangerous apical ventricular herniation, on magnetic resonance imaging. *Br Heart J* 1995; 74:60-6.
8. Loebe M, Meskhisvili V, Weng Y et al. Use of polytetrafluoroethylene surgical membrane as a pericardial substitute in the correction of congenital heart defects. *Texas Heart Inst J* 1993; 20(3):213-7.
9. Spodick DH. Pericardial diseases. In: Braunwald E, Zippes DP, Libby P, editors. *Heart Disease*. 6th ed. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo.: W.B. Saunders; 2001. p. 1823-76.
10. Maisch B, Bethge C, Drude L, Hufnagel G, Herzum M, Schönian U. Pericardioscopy and epicardial biopsy: new diagnostic tools in pericardial and perimyocardial diseases. *Eur Heart J* 1994; 15(Suppl C):6-73.
11. Spodick DH. Auscultatory phenomena in pericardial disease. In: Spodick DH, editor. *The Pericardium: A Comprehensive Textbook*. New York: Marcel Dekker; 1997.p.27-39.
12. Levine MJ, Lorell BH, Diver DJ et al. Implications of echocardiographically assisted diagnosis of pericardial tamponade in contemporary medical patients: detection before hemodynamic embarrassment. *J Am Coll Cardiol* 1991 ; 17:59-65.
13. Chuttani K, Pandian NG, Mohanty PK et al. Left ventricular diastolic collapse: an echocardiographic sign of regional cardiac tamponade. *Circulation* 1991;83:1999-2006.
14. Meyers DG, Meyers RE, Prendergast TW. The usefulness of diagnostic tests on pericardial fluid. *Chest* 1997; 111 (5):1213-21.
15. Eisenberg MJ, Dunn MM, Kanth N et al. Diagnostic value of chest radiography for pericardial effusion. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:588-93.
16. Tsang TS, Enriquez-Sarano M, Freeman WK et al. Consecutive 1127 therapeutic echocardiographically guided pericardiocenteses: clinical profile, practice patterns, and outcomes spanning 21 years. *Mayo Clin Proc* 2002;77(5):429-36.
17. Chiles C, Woodard PK, Gutierrez ER et al. Metastatic involvement of the heart and pericardium: CT and MR imaging. *Radiographics* 2001;21 (2):439-49.
18. Nogue O, Millaire A, Porte H et al. Pericardioscopy in the etiologic diagnosis of pericardial effusion in 141 consecutive patients. *Circulation* 1996;94(7):1635-41.
19. Seferovic PM, Ristic AD, Maksimovic R et al. Diagnostic value of pericardial biopsy: improvement with extensive sampling enabled by pericardioscopy. *Circulation* 2003; 107:978-83.
20. Bonnefoy E, Godon P, Kirkorian G, Fatemi M, Chevalier P, Touboul P. Serum cardiac troponin I and ST-segment elevation in patients with acute pericarditis. *Eur Heart J* 2000;21 (10):832-6.
21. Brandt RR, Filzmaier K, Hanrath P. Circulating cardiac troponin I in acute pericarditis. *Am J Cardiol* 2001;87(11 ):1326-8.
22. Bruch C, Schmermund A, Dages N et al. Changes in QRS voltage in cardiac tamponade and pericardial effusion: reversibility after pericardiocentesis and after anti-inflammatory drug treatment. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(1):219-26.
23. Rienmuller R, Gurgan M, Erdmann E et al. CT and MR evaluation of pericardial constriction: a new diagnostic and therapeutic concept. *J Thorac Imaging* 1993;8(2):108-21.
24. Rienmuller R, Tiling R. MR and CT for detection of cardiac tumors. *Thorac Cardiovasc Surg* 1990;38(Suppl 2):168-72.
25. Adler Y, Finkelstein Y, Guindo J et al. Colchicine treatment for recurrent pericarditis: a decade of experience. *Circulation* 1998; 97:2183-5.
26. Zayas R, Anguita M, Torres F et al. Incidence of specific etiology and role of methods for specific etiologic diagnosis of primary acute pericarditis. *Am J Cardiol* 1995;75:378-82.
27. Chong HH, Plotnick GD. Pericardial effusion and tamponade: evaluation, imaging modalities, and management. *Compr Ther* 1995;21:378-85.
28. Isselbacher EM, Cigarroa JE, Eagle KA. Cardiac tamponade complicating proximal aortic dissection: is pericardiocentesis harmful? *Circulation* 1994;90:2375-9.
29. Sagrista-Sauleda J, Angel J, Permanyer-Miralda G et al. Longterm follow-up of idiopathic chronic pericardial effusion. *N Engl J Med* 1999;341 (27):2054-9.
30. Tweddell JS, Zimmerman AN, Stone CM et al. Pericardiocentesis guided by a pulse generator. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14 (4):1074-83.
31. Armstrong WF, Feigenbaum H, Dillon JC. Acute right ventricular dilation and echocardiographic volume overload following pericardiocentesis for relief of cardiac tamponade. *Am Heart J* 1984; 107:1266-70.
32. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ et al. Outcomes of clinically significant idiopathic pericardial effusion requiring intervention. *Am J Cardiol* 2002;91 (6):704-7.
33. Seferovic PM, Ristic AD, Maksimovic R, et al. Therapeutic pericardiocentesis: up-to-date review of indications, efficacy, and risks. In: Seferovic PM, Spodick DH, Maisch B, editors, Maksimovic R, Ristic AD, assoc. editors. *Pericardiology: contemporary answers to continuing challenges*. Belgrade: Science; 2000, p. 417-426.
34. Maisch B, Ristic AD. Tangential approach to small pericardial effusions under fluoroscopic guidance in the lateral view: the halo phenomenon. *Circulation* 2001; 103(Suppl A): II-730 [abstract].
35. Tsang TS, Barnes ME, Hayes SN et al. Clinical and echocardiographic characteristics of significant pericardial effusions following cardiothoracic surgery and outcomes of echo-guided

- pericardiocentesis for management: Mayo Clinic experience, 1979-1998. *Chest* 1999; 116(2):322-31.
36. Tsang TS, Freeman WK, Barnes ME et al. Rescue echocardiographically guided pericardiocentesis for cardiac perforation complicating catheter-based procedures. The Mayo Clinic experience. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(5):1345-50.
37. Duvernoy O, Borowiec J, Helmius G et al. Complications of percutaneous pericardiocentesis under fluoroscopic guidance. *Acta Radiol* 1992;33(4):309-13.
38. Ziskind AA, Pearce AC, Lemmon CC et al. Percutaneous balloon pericardiectomy for the treatment of cardiac tamponade and large pericardial effusions: description of technique and report of the first 50 cases. *J Am Coll Cardiol* 1993;21(1):1-5.
39. De Line JM, Cable DG. Clustering of recurrent pericarditis with effusion and constriction in a family. *Mayo Clin Proc* 2002;77(1):39-43.
40. Erdol C, Erdol H, Celik S et al. Idiopathic chronic pericarditis associated with ocular hypertension: probably an unknown combination. *Int J Cardiol* 2003;87(2-3):293-5.
41. Guindo J, Rodriguez de la Serna A, Ramie J et al. Recurrent pericarditis - relief with colchicine. *Circulation* 1990;82:1117-20.
42. Millaire A, de Groote P, De Coulx E, Goullard L, Ducloux G. Treatment of recurrent pericarditis with colchicine. *Eur Heart J* 1994; 15:120-4.
43. Brucato A, Cimaz R, Balla E. Prevention of recurrences of corticosteroid-dependent idiopathic pericarditis by colchicine in an adolescent patient. *Pediatr Cardiol* 2000;21:395-7.
44. Asplen CH, Levine HD. Azathioprine therapy of steroid-responsive pericarditis. *Am Heart J* 1970;80:109-11.
45. Miller JJ, Mansour KA, Hatcher CR. Pericardiectomy: current indication, concept, and results in a university center. *Ann Thorac Surg* 1981;84:40-5.
46. Hatcher Jr CR, Logue RB, Logan Jr WD et al. Pericardiectomy for recurrent pericarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1971;62(3):371-8.
47. Merce J, Sagrista-Sauleda J, Permanyer-Miralda G et al. Should pericardial drainage be performed routinely in patients who have a large pericardial effusion without tamponade? *Am J Med* 1998; 105:106-9.
48. Soler-Soler J. Massive chronic pericardial effusion. In: Soler-Soler J, Permanyer-Miralda G, Sagrista-Sauleda J, editors. *Pericardial diseases - old dilemmas and new insights*. The Netherlands: Kluwer; 1990. p. 153-65.
49. Sagrista-Sauleda J, Merce J, Permanyer-Miralda G et al. Clinical clues to the causes of large pericardial effusions. *Am J Med* 2000; 109(1):95-101.
50. Horowitz MS, Schultz CS, Stinson EB et al. Sensitivity and specificity of echocardiographic diagnosis of pericardial effusion. *Circulation* 1974;50:239-47.
51. Heinsimer JA, Collins GJ, Burkman MH et al. Supine cross-table lateral chest roentgenogram for the detection of pericardial effusion. *JAMA* 1987;257(23):3266-8.
52. Carsky EW, Mauceri RA, Azimi F. The epicardial fat pad sign: analysis of frontal and lateral chest radiographs in patients with pericardial effusion. *Radiology* 1980; 137(2):303-8.
53. D'Cruz IA, Cohen HC, Prabhu R et al. Diagnosis of cardiac tamponade by echocardiography. Changes in mitral valve motion and ventricular dimensions, with special reference to paradoxical pulse. *Circulation* 1975;52:460-5.
54. Martin RP, Bowdan R, Filly K et al. Intrapericardial abnormalities in patients with pericardial effusion: findings by two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1980;61:568-72.
55. Come P, Riley M, Fortuin N. Echocardiographic mimicry of pericardial effusions. *Am J Cardiol* 1981;47:365-70.
56. Almeda FQ, Adler S, Rosenson RS. Metastatic tumor infiltration of the pericardium masquerading as pericardial tamponade. *Am J Med* 2001; 111 (6):504-5.
57. Kronzon I, Cohen ML, Wines HE. Cardiac tamponade by loculated pericardial hematoma: limitations of M-mode echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1983;3:913-5.
58. Berge K, Lanier W, Reeder G. Occult cardiac tamponade detected by transesophageal echocardiography. *Mayo Clin Proc* 1991;67:667-70.
59. Ling LH, Oh JK, Tei C, Click RL, Breen Jf, Seward JB, Tajik AJ. Pericardial thickness measured with transesophageal echocardiography: feasibility and potential clinical usefulness. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(6):1317-23.
60. Mulvagh SL, Rokey R, Vick GW et al. Usefulness of nuclear magnetic resonance imaging for evaluation of pericardial effusions, and comparison with two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 1989;64:1001-9.
61. Soler-Soler J, Sagrista-Sauleda J, Permanyer-Miralda G. Management of pericardial effusion. *Heart* 2001;86:235-40.
62. Reydel B, Spodick DH. Frequency and significance of chamber collapses during cardiac tamponade. *Am Heart J* 1990; 119:1160-3.
63. Kochar GS, Jacobs LE, Kotler MN. Right atrial compression in postoperative cardiac patients: detection by transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:511-6.
64. Torelli J, Marwick TH, Salcedo EE. Left atrial tamponade: diagnosis by transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1991;4:413-4.
65. Fresman B, Schwinger ME, Charney R et al. Isolated collapse of left-sided heart chambers in cardiac tamponade. Demonstration by two-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 1991;121:613-6.
66. Di Segni E, Feinberg MS, Sheinowitz M et al. LV pseudohypertrophy in cardiac tamponade: an echocardiographic study in canine model. *J Am Coll Cardiol* 1993;21 1286-94.
67. Feigenebaum H, Zaky A, Grabham L. Cardiac motion in patients with pericardial effusion: a study using ultrasound cardiography. *Circulation* 1966; 34:611-9.
68. Bansal RC, Chandrasekaram K. Role of echocardiography in Doppler techniques in evaluation of pericardial effusion. *Echocardiography* 1989;6:313-6.
69. Saxena RK, D'Cruz IA, Zitaker M. Color flow Doppler observations on mitral valve flow in tamponade. *Echocardiography* 1991;8:517-21.
70. Singh S, Wann LS, Schuchard GH et al. Right ventricular and right atrial collapse in patients with cardiac tamponade-a combined echocardiographic and hemodynamic study. *Circulation* 1984; 70:966.
71. Shabetai R. Pulsus paradoxus: definition, mechanisms, and clinical association. In: Seferovic PM, Spodick DH, Maisch B,

- editors, Maksimovic R, Ristic AD, assoc. editors. Pericardiology: contemporary answers to continuing challenges. Belgrade: Science; 2000, p. 53-61.
72. Klopfenstein HS, Schuchard GH, Wann LS et al. The relative merits of pulsus paradoxus and right ventricular diastolic collapse in the early detection of cardiac tamponade: an experimental echocardiographic study. *Circulation* 1985;71:829-33.
73. Permanyer-Miralda G, Sagrista-Sauleda J, Soler-Soler J. Primary acute pericardial disease: a prospective series of 131 consecutive patients. *Am J Cardiol* 1985;56:623-30.
74. Garcia LW, Ducatman BS, Wang HH. The value of multiple fluid specimens in the cytological diagnosis of malignancy. *Mod Pathol* 1994;7(6):665-8.
75. Burgess LJ, Reuter H, Carstens ME, Taljaard JJ, Doubell AF. The use of adenosine deaminase and interferon- $\gamma$  as diagnostic tools for tuberculous pericarditis. *Chest* 2002; 122(3):900-5.
76. Seo T, Ikeda Y, Onaka H et al. Usefulness of serum CA125 measurement for monitoring pericardial effusion. *Jpn Circ J* 1993;57(6):489-94.
77. Fijalkowska A, Szturmowicz M, Tomkowski W et al. The value of measuring adenosine deaminase activity in pericardial effusion fluid for diagnosing the etiology of pericardial effusion. *Pneumonol Alergol Pol* 1996;64(Suppl 2):174-9.
78. Koh KK, Kim EJ, Cho CH et al. Adenosine deaminase and carcinoembryonic antigen in pericardial effusion diagnosis, especially in suspected tuberculous pericarditis. *Circulation* 1994;89(6):2728-35.
79. Komsuoglu B, Goldeli O, Kulan K, Komsuoglu SS. The diagnostic and prognostic value of adenosine deaminase in tuberculous pericarditis. *Eur Heart J* 1995; 16:1126-30.
80. Aggeli C, Pitsavos C, Brili S et al. Relevance of adenosine deaminase and lysozyme measurements in the diagnosis of tuberculous pericarditis. *Cardiology* 2000;94(2):81-5.
81. Dogan R, Demircin M, Sarigul A, Ciliv G, Bozer AY. Diagnostic value of adenosine deaminase activity in pericardial fluids. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1999;40(4):501-4.
82. Burgess LJ, Reuter H, Taljaard JJ, Doubell AF. Role of biochemical tests in the diagnosis of large pericardial effusions. *Chest* 2002; 121 (2):495-9.
83. Lee JH, Lee CW, Lee SG et al. Comparison of polymerase chain reaction with adenosine deaminase activity in pericardial fluid for the diagnosis of tuberculous pericarditis. *Am J Med* 2002; 113(6):519-21.
84. Burgess LJ, Reuter H, Carstens ME et al. The use of adenosine deaminase and interferon- $\gamma$  as diagnostic tools for tuberculous pericarditis. *Chest* 2002; 122(3):900-5.
85. Chen CJ, Chang SC, Tseng HH. Assessment of immunocytochemical and histochemical stainings in the distinction between reactive mesothelial cells and adenocarcinoma cells in body effusions. *Chung Huo Hsueh Tsa Chih Taipei* 1994;54(3):149-55.
86. Pankuweit S, Wadlich A, Meyer E et al. Cytokine activation in pericardial fluids in different forms of pericarditis. *Herz* 2000;25(8): 748-54.
87. Millaire A, Wurtz A, de Groote P et al. Malignant pericardial effusions: usefulness of pericardioscopy. *Am Heart J* 1992; 124(4): 1030-4.
88. Porte HL, Janecki:Delebecq TJ, finzi L et al. Pericardioscopy for primary management of pericardial effusion in cancer patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16(3):287-91.
89. Maisch B, Ristic AD, Pankuweit S, Neubauer A, Moll R. Neoplastic pericardial effusion: efficacy and safety of intrapericardial treatment with cisplatin. *Eur Heart J* 2002;23:1625-31.
90. Fujioka S, Koide H, Kitaura Y et al. Molecular detection and differentiation of enteroviruses in endomyocardial biopsies and pericardial effusions from dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Am Heart J* 1996; 131 (4):760-5.
91. Cegielski JP, Devlin BH, Morris AJ et al. Comparison of PCR, culture, and histopathology for diagnosis of tuberculous pericarditis. *J Clin Microbiol* 1997; 35(11):315-7.
92. Pankuweit S, Portig I, Eckhardt H et al. Prevalence of viral genome in endomyocardial biopsies from patients with inflammatory heart muscle disease. *Herz* 2000; 25(3):III-6.
93. Maisch B, Pankuweit S, Brilla C et al. Intrapericardial treatment of inflammatory and neoplastic pericarditis guided by pericardioscopy and epicardial biopsy - results from a pilot study. *Clin Cardiol* 1999;22(suppl 1):I17-22.
94. Maisch B, Schonian U, Crombach M et al. Cytomegalovirus associated inflammatory heart muscle disease. *Scand J Infect Dis* 1993;88(Suppl 1):135-48.
95. Levy R, Najioullah F, Thouvenot D, Bosshard S, Aymard M, Lina B. Evaluation and comparison of PCR and hybridization methods for rapid detection of cytomegalovirus in clinical samples. *J Virol Methods* 1996;62(2):103-11.
96. Satoh T. Demonstration of the Epstein-Barr genome by the polymerase chain reaction and in situ hybridisation in a patient with viral pericarditis. *Br Heart J* 1993;69:563-4.
97. Andreoletti L, Hober D, Belaich S, Lobert PE, Dewilde A, Wattré P. Rapid detection of enterovirus in clinical specimens using PCR and microwell capture hybridization assay. *J Virol Methods* 1996;62(1 ):1-10.
98. Noguchi M, Nakajima T, Hirohashi S et al. Immunohistochemical distinction of malignant mesothelioma from pulmonary adenocarcinoma with anti-surfactant apoprotein, anti-Lewis a, and anti-Tn antibodies. *Hum Pathol* 1989;20(1 ):53-7.
99. Pehler JM, Pluth JR, Schaff HV et al. Surgical management of effusive pericardial disease. Influence of extent of pericardial resection on clinical course. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90:506-12.
100. Byrne JG, Karavas AN, Colson YL et al. Cardiac decortication (epicardiectomy) for occult constrictive cardiac physiology after left extrapleural pneumonectomy. *Chest* 2002; 122 (6): 2256-9.
101. Haley JH, Tajik AJ, Danielson GK et al. Transient constrictive pericarditis: causes and natural history. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:171-5.
102. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. *The Echo Manual*. second ed. Philadelphia: Lippincott; 1999. 181-194.
103. Oh JK, Tajik AJ, Seward JB et al. Diagnostic role of Doppler echocardiography in constrictive pericarditis. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:154-62.
104. Talreja DR, Edwards WD, Danielson GK et al. Constrictive pericarditis in 16 patients with histologically normal thickness. *Circulation* 2003; 108:1852-7.
105. Oh JK, Tajik AJ, Appleton CP, Hatle LK, Nishimura RA, Seward JB. Preload reduction to unmask the characteristic Doppler features of constrictive pericarditis: a new observation. *Circulation* 1997;95:796-9.



106. Boonyaratavej S, Oh JK, Tajik AJ et al. Comparison of mitral inflow and superior vena cava Doppler velocities in chronic obstructive pulmonary disease and constrictive pericarditis. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(7):2043-8.
107. Rajagopalan N, Garcia MJ, Rodriguez L et al. Comparison of new Doppler echocardiographic methods to differentiate constrictive pericardial heart disease and restrictive cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2001;87(1):86-94.
108. DeValeria PA, Baumgartner WA, Casale AS et al. Current indications, risks, and outcome after pericardiectomy. *Ann Thorac Surg* 1991;52(2):219-24.
109. Ling LH, Oh JK, Schaff HV et al. Constrictive pericarditis in the modern era: evolving clinical spectrum and impact on outcome after pericardiectomy. *Circulation* 1999; 100(13):1380-6.
110. Senni M, Redfield MM, Ling LH et al. Left ventricular systolic and diastolic function after pericardiectomy in patients with constrictive pericarditis: Doppler echocardiographic findings and correlation with clinical status. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 (5):1182-8.
111. Ufuk Y, Kestelli M, Yilik L et al. Recent surgical experience in chronic constrictive pericarditis. *Texas Heart Inst J* 2003;30 (1):27-30.
112. Sun JP, Abdalla IA, Yang XS et al. Respiratory variation of mitral and pulmonary venous Doppler flow velocities in constrictive pericarditis before and after pericardiectomy. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14:119-26.
113. Meijburg HW, Visser CA, Gredee JJ, Westerhof PW. Clinical relevance of Doppler pulmonary venous flow characteristics in constrictive pericarditis. *Eur Heart J* 1995; 16:506-13.
114. Sunday R, Robinson LA, Bosek V. Low cardiac output complicating pericardiectomy for pericardial tamponade. *Ann Thorac Surg* 1999;67(1):228-31.
115. Satur CM, Hsin MK, Dussek JE. Giant pericardial cysts. *Ann Thorac Surg* 1996;61 (1):208-10.
116. Borges AC, Gellert K, Dietel M et al. Acute right-sided heart failure due to hemorrhage into a pericardial cyst. *Ann Thorac Surg* 1997;63(3):845-7.
117. Borges AC, Witt C, Bartel T et al. Preoperative two-and-three-dimensional transesophageal echocardiography in heart tumors. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1163-7.
118. Kinoshita Y, Shimada T, Murakami Y et al. Ethanol sclerosis can be a safe and useful treatment for pericardial cyst. *Clin Cardiol* 1996; 19(10):833-5.
119. Simeunovic D, Seferovic PM, Ristic AD, et al. Pericardial cysts: incidence, clinical presentations and treatment. In: Seferovic PM, Spodick DH, Maisch B, editors, Maksimovic R, Ristic AD, assoc. editors. *Pericardiology: contemporary answers to continuing challenges*. Beograd: Science; 2000, p. 203-212.
120. Maisch B, Outzen H, Roth D et al. Prognostic determinants in conventionally treated myocarditis and perimyocarditis - focus on antimyolemmal antibodies. *Eur Heart J* 1991; 12:81-7.
121. Shabetai R. Acute pericarditis. *Cardiol Clin* 1990;8:639-44.
122. Saatci U, Ozen S, Ceyhan M, Secmeer G. Cytomegalovirus disease in a renal transplant recipient manifesting with pericarditis. *Int Urol Nephrol* 1993;25:617-9.
123. Campbell P, Li J, Wall T et al. Cytomegalovirus pericarditis: a case series and review of the literature. *Am J Med Sci* 1995;309:229-34.
124. Acierno LJ. Cardiac complications in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): a review. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:1144-54.
125. Maisch B, Pankuweit S, Ristic AD. Detection of the infectious etiology of pericardial effusion: impact of pericardial effusion and pericardial/epicardial biopsy analyses. *J Am Coll Cardiol* 2001 ;34(Suppl A):P1235 [abstract].
126. Maisch B, Ristic AD, Seferovic PM. New directions in diagnosis and treatment of pericardial disease: an update by the Taskforce on pericardial disease of the World Heart federation. *Herz* 2000;25(8):769-80.
127. DeCastro S, Migliau G, Silvestri A et al. Heart involvement in AIDS: a prospective study during various stages of the disease. *Eur Heart J* 1992; 13:1452-9.
128. Nathan PE, Arsuru EL, Zappi M. Pericarditis with tamponade due to cytomegalovirus and the acquired immunodeficiency syndrome. *Chest* 1991;99:765-6.
129. Toma E, Poisson M, Claessens MR, Vega C, Morisset R. Herpes simplex type 2 pericarditis and bilateral facial palsy in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1989; 160:553-4.
130. Brivet P, Livartowski J, Herve P, Rain B, Dormont J. Pericardial cryptococcal disease in acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1987;82:1273.
131. Chen Y, Brennessel D, Walters J et al. Human immunodeficiency virus-associated pericardial effusion: report of 40 cases and review of literature. *Am Heart J* 1999; 137:516-21.
132. Fink L, Reichek N, Sutton MG. Cardiac abnormalities in acquired immune deficiency syndrome. *Am J Cardiol* 1984;54:1161-3.
133. Silva:Cardoso J, Moura B, Martins L et al. Pericardial involvement in human immunodeficiency virus infection. *Chest* 1999; 115:418-22.
134. Hakim JG, Ternouth I, Mushangi f et al. Double blind randomized placebo controlled trial of adjunctive prednisolone in the treatment of effusive tuberculous pericarditis in HIV seropositive patients. *Heart* 2000;84(2):183-8.
135. Sagrista-Sauleda J, Barrabes JA, Permanyer:Miralda G et al. Purulent pericarditis: review of a 20-year experience in a general hospital. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1661-5.
136. Goodman LJ. Purulent pericarditis. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2000;2(4):343-50.
137. Defouilloy C, Meyer G, Slama M et al. Intrapericardial fibrinolysis: a useful treatment in the management of purulent pericarditis. *Intensive Care Med* 1997;23:117-8.
138. Ustunsoy H, Celkan MA, Sivrikoz MC et al. Intrapericardial fibrinolytic therapy in purulent pericarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22(3):373-6.
139. Sagrista-Sauleda J, Permanyer:Miralda G, Soler:Soler J. Tuberculous pericarditis: ten year experience with a prospective protocol for diagnosis and treatment. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11(4):724-8.
140. Fowler NO. Tuberculous pericarditis. *JAMA* 1991; 266 (1):99-103.
141. McCaughan BC, Schaff HV, Piehler JM et al. Early and late results of pericardiectomy for constrictive pericarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89:340-50.
142. Long R, Younes M, Patton N et al. Tuberculous pericarditis:

- long-term outcome in patients who received medical therapy alone. *Am Heart J* 1989; 117(5):1133-9.
143. Strang JI, Kakaza HH, Gibson DG et al. Controlled clinical trial of complete open surgical drainage and of prednisolone in treatment of tuberculous pericardial effusion in Transkei. *Lancet* 1988;2(8614): 759-64.
144. Godfrey-Faussett P. Molecular diagnosis of tuberculosis: the need for new diagnostic tools. *Thorax* 1995;50(7):709-11.
145. Seino Y, Ikeda U, Kawaguchi K et al. Tuberculosis pericarditis presumably diagnosed by polymerase chain reaction analysis. *Am Heart J* 1993; 126:249-51.
146. Strang JI. Rapid resolution of tuberculous pericardial effusion with high dose prednisone and antituberculous drugs. *J Infect* 1994;28: 251-4.
147. Alzeer AM, Fitzgerald JM. Corticosteroids and tuberculosis. Risks and use as adjunct therapy. *Tuberc Lung Dis* 1993;74:6-11.
148. Keersmaekers T, Flshot SR, Sergeant PT. Primary bacterial pericarditis. *Acta Cardio* 2002;57(5):387-9.
149. Deng YB, Chang Q, Xiang HJ et al. Echocardiographic diagnosis and follow-up of left ventricular pseudoaneurysm complicating bacterial pericarditis. *J Clin Ultrasound* 2003;31 (1):48-50.
150. Ewer K, Deeks J, Alvarez L et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet* 2003; 361 (9364): 1168-73.
151. Maisch B, Maisch S, Kochsiek K. Immune reactions in tuberculous and chronic constrictive pericarditis. *Am J Cardiol* 1982;50:1007-13.
152. Dwivedi SK, Rastogi P, Saran RK, Narain VS, Puri VK, Hasan M. Antitubercular treatment does not prevent constriction in chronic pericardial effusion of undetermined etiology: a randomized trial. *Indian Heart J* 1997;49(4):411-4.
153. Senderovitz T, Viskum K. Corticosteroids and tuberculosis. *Respiratory Medicine* 1994;88:561-5.
154. Mayosi BM, Ntsekhe M, Volmink JA et al. Interventions for treating tuberculous pericarditis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4): CDOO0526.
155. Colombo A, Olson HG, Egan J et al. Etiology and prognostic implications of a large pericardial effusion in men. *Clin Cardiol* 1988; 11:389.
156. Rostand SG, Rutsky EA. Pericarditis in end-stage renal disease. *Cardiol Clin* 1990;8:701-6.
157. Rutsky EA. Treatment of uremic pericarditis and pericardial effusion. *Am J Kidney Dis* 1987; 10:2-7.
158. Lundin AP. Recurrent uremic pericarditis: a marker of inadequate dialysis. *Semin Dial* 1990; 3:5-9.
159. Tarnag DC, Huang TP. Uraemic pericarditis: a reversible inflammatory state of resistance to recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:1051-7.
160. Gunukula SR, Spodick DH. Pericardial disease in renal patients. *Semin Nephrol* 2001;21:52-7.
161. Emelife-Obi C, Chow MT, Qamar-Rohail H et al. Use of a phosphorus-enriched hemodialysate to prevent hypophosphatemia in a patient with renal failure-related pericarditis. *Clin Nephrol* 1998;50:131-6.
162. Connors JP, Kleiger RE, Shaw RC et al. The indications for pericardiectomy in the uremic pericardial effusion. *Surgery* 1976; 80: 674-89.
163. Spector D, Alfred H, Siedlecki M et al. A controlled study of the effect of indomethacin in uremic pericarditis. *Kidney Int* 1983;24:663-7.
164. Lindsay Jr J, Crawley IS, Calloway Jr GM. Chronic constrictive pericarditis following uremic hemopericardium. *Am Heart J* 1970;79: 390.
165. Ifudu O. Daily dialysis in hemodialysis patients with pericardial effusion: where are the data? *Int J Artif Organs* 1999;22:469-74.
166. Wood JE, Mahnensmith RL. Pericarditis associated with renal failure: evolution and management. *Semin Dial* 2001; 14: 61-6.
167. Sever MS, Steinmuller DR, Hayes JM et al. Pericarditis following renal transplantation. *Transplantation* 1991; 51:1229-34.
168. Maisch B, Berg PA, Kochsiek K. Clinical significance of immunopathological findings in patients with post-pericardiectomy syndrome. I. Relevance of antibody pattern. *Clin Exp Immunol* 1979;38(2): 189-97.
169. Maisch B, Schuff-Werner P, Berg PA et al. Clinical significance of immunopathological findings in patients with post-pericardiectomy syndrome. II. The significance of serum inhibition and rosette inhibitory factors. *Clin Exp Immunol* 1979;38(2):198-203.
170. Quin JA, Tauriainen MP, Huber LM et al. Predictors of pericardial effusion after orthotopic heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124(5):979-83.
171. Kuvini JT, Harati NA, Pandian NG et al. Postoperative cardiac tamponade in the modern surgical era. *Ann Thorac Surg* 2002; 74(4):1148-53.
172. Matsuyama K, Matsumoto M, Sugita T et al. Clinical characteristics of patients with constrictive pericarditis after coronary bypass surgery. *Jpn Circ J* 2001;65(6):480-2.
173. Horneffer PJ, Miller RH, Pearson TA et al. The effective treatment of postpericardiectomy syndrome after cardiac operations. A randomized placebo-controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100(1): 292-6.
174. Finkelstein Y, Shemesh J, Mahlab K et al. Colchicine for the prevention of postpericardiectomy syndrome. *Herz* 2002;27:791-4.
175. Sugiura T, Takehana K, Hatada K et al. Pericardial effusion after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty in first Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998;81:1090-3.
176. Spodick DH. Post-myocardial infarction syndrome (Dressler's syndrome). *ACC Curr J Rev* 1995;4:35-7.
177. Lichstein E. The changing spectrum of post-myocardial infarction pericarditis. *Int Cardiol* 1983;4:234-7.
178. Shahar A, Hod H, Barabash GM et al. Disappearance of a syndrome: Dressler's syndrome in the era of thrombolysis. *Cardiology* 1994;85: 255-8.
179. Nagahama Y, Sugiura T, Takehana K et al. The role of infarction: associated pericarditis on the occurrence of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1998; 19:287-92.
180. Oliva PB, Hammill SC, Edwards WD. Electrocardiographic diagnosis of postinfarction regional pericarditis: ancillary observations regarding the effect of reperfusion on the rapidity and amplitude of T wave inversion after acute myocardial infarction. *Circulation* 1993;88: 896-904.
181. Oliva PB, Hammill SC, Talano JV. T wave changes consistent with epicardial involvement in acute myocardial infarction:

- observations in patients with a postinfarction pericardial effusion without clinically recognized postinfarction pericarditis. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:1073-7.
182. Figueras J, Juncal A, Carballo J et al. Nature and progression of pericardial effusion in patients with a first myocardial infarction: relationship to age and free wall rupture. *Am Heart J* 2002; 144(2):251-8.
183. Joho S, Asanoi H, Sakabe M et al. Long-term usefulness of percutaneous intrapericardial fibrin-glue fixation therapy for oozing type of left ventricular free wall rupture: a case report. *Circ J* 2002;66(7):705-6.
184. Spodick DH. Safety of ibuprofen for acute myocardial infarction pericarditis. *Am J Cardiol* 1986;57(10):896.
185. Jugdutt BI, Basualdo CA. Myocardial infarct expansion during indomethacin or ibuprofen therapy for symptomatic post infarction pericarditis. Influence of other pharmacologic agents during early remodelling. *Can J Cardiol* 1989;5(4):211-21.
186. Nagy KK, Lohmann C, Kim DO, Barrett J. Role of echocardiography in the diagnosis of occult penetrating cardiac injury. *J Trauma* 1995; 38: 859-62.
187. Buckman RF, Buckman PD. Vertical deceleration trauma: principles of management. *Surg Clin North Am* 1991;71:331-40.
188. Asensio JA, Berne JD, Demetriades D et al. Penetrating cardiac injuries: a prospective study of variables predicting outcomes. *J Am Coll Surg* 1998; 186:24-34.
189. Narins CR, Cunningham MJ, Delehanty JM et al. Nonhemorrhagic cardiac tamponade after penetrating chest trauma. *Am Heart J* 1996; 132:197-8.
190. Morton MJ, DeMots HL. Complications of transeptal catheterization and transthoracic left ventricular puncture. In: Kron J, Morton MJ, editors. *Complications of cardiac catheterization and angiography*. New York: Futura; 1989. p. 77-103.
191. Jungbluth A, Düber C, Rumpelt HJ et al. Koronararterienmorphologie nach perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA) mit Hämooperikard. *Z Kardiol* 1988;77:125-9.
192. Liu F, Erbel R, Haude M, Ge J. Coronary arterial perforation: prediction, diagnosis, management, and prevention. In: Ellis SG, Holmes DR, editors. *Strategic approaches in coronary intervention*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott; 2000. p. 501-14.
193. Nakamura S, Colombo A, Gaglione A et al. Intracoronary ultrasound observations during stent implantation. *Circulation* 1994;89(5): 2026-34.
194. Erbel R, Clas W, Busch U et al. New balloon catheter for prolonged percutaneous transluminal coronary angioplasty and bypass flow in occluded vessels. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1986; 12:116-23.
195. Meier B. Benign coronary perforation during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Br Heart J* 1985;54:33-5.
196. Welge D, Haude M, von Birgelen C et al. Versorgung einer Koronarperforation nach perkutaner Ballonangioplastie mit einem neuen Membranstent. *Z Kardiol* 1998;87:948-53.
197. von Birgelen C, Haude M, Herrmann J et al. Early clinical experience with the implantation of a novel synthetic coronary stent graft. *Cathet Cardiovasc Interv* 1999;47:496-503.
198. Mc Kay R, Grossmann W. Balloon valvuloplasty. In: Grossmann W, Baim DS, editors. *Cardiac Catheterization, Angiography and Interventions*. Philadelphia: Lea Febiger; 1991. p. 511-33.
199. Levine MJ, Baim DS. Endomyocardial biopsy. In: Grossmann W, Baim DS, editors. *Cardiac Catheterization, Angiography and Interventions*. Philadelphia: Lea : Febiger; 1991. p. 383-95.
200. Sekiguchi M, Take M. World survey of catheter biopsy of the heart. In: Sekiguchi M, Olsen EGJ, editors. *Cardiomyopathy Clinical, Pathological, and Theoretical Aspects*. Baltimore: University Park Press; 1980. p. 217-25.
201. Bitkover CY, Al-Khalili F, Ribeiro A et al. Surviving resuscitation: successful repair of cardiac rupture. *Ann Thorac Surg* 1996;61 :710-1.
202. Chirillo F, Totis O, Cavarzerani A et al. Usefulness of transthoracic and transesophageal echocardiography in recognition and management of cardiovascular injuries after blunt chest trauma. *Heart* 1996;75:301-6.
203. Erbel R. Diseases of the aorta. *Heart* 2001;86:227-34.
204. Hausmann D, Gulba D, Bargheer K et al. Successful thrombolysis of an aortic arch thrombus in a patient after mesenteric embolism. *N Engl J Med* 1991; 327:500-1.
205. Nienaber CA, von Kodolitsch Y, Nicolas V et al. The diagnosis of thoracic aortic dissection by noninvasive imaging procedures. *N Engl J Med* 1993;328:1-9.
206. Erbel R, Engberding R, Daniel W, Roelandt J, Visser CM, Rennollet H. Echocardiography in diagnosis of aortic dissection. *Lancet* 1989; 1 :457-61.
207. Erbel R, Alfonso F, Boileau C et al. Diagnosis and management of aortic dissection. *Eur Heart J* 2001;22(18):1642-81.
208. Erbel R, Mohr-Kahaly S, Oelert H et al. Diagnostic strategies in suspected aortic dissection: comparison of computed tomography, aortography, and transesophageal echocardiography. *Am J Cardiac Img* 1990;3:157-72.
209. Kiviniemi MS, Pirnes MA, Eranen HJ et al. Complications related to permanent pacemaker therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22(5):711-20.
210. Matsuura Y, Yamashina H, Higo M, Fujii T. Analysis of complications of permanent transvenous implantable cardiac pacemaker related to operative and postoperative management in 717 consecutive patients. *Hiroshima J Med Sci* 1990;39(4):131-7.
211. Spindler M, Burrows G, Kowalik P et al. Postpericardiotomy syndrome and cardiac tamponade as a late complication after pacemaker implantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24(9 Pt 1 ):1433-4.
212. Elinav f, Leibowitz D. Constrictive pericarditis complicating endovascular pacemaker implantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25(3):376-7.
213. Maisch B. Myokardbiopsien und Perikardioskopien. In: Hess OM, Simon RWR, editors. *Herzkatheter: finzatz in Diagnostik und Therapie*. Berlin/Heidelberg/New York: Springer; 2000. p. 302-49.
214. Mellwig KP, Vogt J, Schmidt HK et al. Acute aortic dissection (Stanford A) with pericardial tamponade - extension of the dissection after emergency pericardial puncture. *Z Kardiol* 1998;87(6): 482-6.
215. Thurber DL, Edwards JE, Achor RWP. Secondary malignant tumors of the pericardium. *Circulation* 1962; 26:228-41.
216. Vaitkus PT, Herrmann HC, LeWinter MM. Treatment of malignant pericardial effusion. *JAMA* 1994;272:59-64.

217. Tomkowski W, Szturmowicz M, Fijalkowska A et al. New approaches to the management and treatment of malignant pericardial effusion. *Support Care Cancer* 1997;5:64-6.
218. Tsang TSM, Seward JB, Barnes Mf. Outcomes of primary and secondary treatment of pericardial effusion in patients with malignancy. *Mayo Clin Prac* 2000;75:14:53.
219. Susini G, Pepi M, Sisillo f et al. Percutaneous pericardiocentesis versus subxyphoid pericardiectomy in cardiac tamponade due to postoperative pericardial effusion. *J Cardiothorac Vasc Anesthes* 1993;7:178-83.
220. Fagan SM, Chan KI. Pericardiocentesis. Blind no more!. *Chest* 1999; 116:275-6.
221. Soler-Soler J, Merce J, Sagrista:Sauleda J. Should pericardial drainage be performed routinely in patients who have a large pericardial effusion without tamponade? *Am J Med* 1998; 105:106-9.
222. DeCamp MM, Mentzer SJ, Swanson SJ et al. Malignant effusive disease of pleura and pericardium. *Chest* 1997; 112(Suppl):291-5.
223. Zwischenberger JB, Sanker AB, Lee R. Malignant pericardial effusion. In: Pass HJ, Mitchell JB, Johnson DH, et al., editors. *Lung Cancer Principles and Practice*. Philadelphia. Lippincott: Williams and Wilkins; 2000. p. 1038-46.
224. Bishiniotis TS, Antoniadou S, Katseas G et al. Malignant cardiac tamponade in women with breast cancer treated by pericardiocentesis and intrapericardial administration of triethylenethiophosphoramide (thiotepa). *Am J Cardiol* 2000;86(3):361-4.
225. Colleoni M, Martinelli G, Beretta F et al. Intracavitary chemotherapy with thiotepa in malignant pericardial effusion: an active and well tolerated regimen. *J Clin Oncol* 1998; 16:2371-6.
226. Girardi LN, Ginsberg RJ, Burt ME. Pericardiocentesis and intrapericardial sclerosis: effective therapy for malignant pericardial effusion. *Ann Thorac Surg* 1997;64:1422-8.
227. Dempke W, Firusian N. Treatment of malignant pericardial effusion with 31 P-colloid. *Br J Cancer* 1999;80:1955-7.
228. Wilkes JD, Fidias P, Vaickus L et al. Malignancy related pericardial effusion: 127 cases from Roswell Park Cancer Institute. *Cancer* 1995;76:1377-87.
229. Prager RL, Wilson GH, Bender HW. The subxyphoid approach to pericardial disease. *Ann Thorac Surg* 1981;34:6-9.
230. Krause TJ, Margiotta M, Chandler JJ. Pericardio-peritoneal window for malignant pericardial effusion. *Surg Gynecol Obstet* 1991 ; 172: 487-8.
231. Griffin S, Fountain W. Pericardio-peritoneal shunt for malignant pericardial effusion. *J Cardiovasc Surg* 1989; 98: 1153-4.
232. Ready A, Black J, Lewis R et al. Laparoscopic pericardial fenestration for malignant pericardial effusion. *Lancet* 1992;339:1609.
233. Shapira OM, Aldea GS, Fonger JD et al. Video-assisted thoracic surgical techniques in the diagnosis and management of pericardial effusion in patients with advanced lung cancer. *Chest* 1993; 104:1262-3.
234. Ristic AD, Seferovic PM, Maksimovic R, et al. Percutaneous balloon pericardiectomy in neoplastic pericardial effusion. In: Seferovic PM, Spodick DH, Maisch B, editors, Maksimovic R, Ristic AD, assoc. editors. *Pericardiology: contemporary answers to continuing challenges*. Belgrade: Science; 2000, p. 427-38.
235. Canver CC, Patel AK, Kosolcharoen P et al. Fungal purulent constrictive pericarditis in heart transplant patient. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1792-4.
236. Cishek MB, Yost B, Schaefer S. Cardiac aspergillosis presenting as myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1996; 19:824-7.
237. Wheat J. Histoplasmosis: experience during outbreaks in Indianapolis and review of the literature. *Medicine* 1997;76:339-54.
238. Rabinovici R, Szewczyk D, Ovadia P et al. Candida pericarditis: clinical profile and treatment. *Ann Thorac Surg* 1997;63: 1200-4.
239. Kumar PP. Pericardial injury from mediastinal irradiation. *J Natl Med Assoc* 1980;72(6):591-4.
240. Karram T, Rinkevitch D, Markiewiu W. Poor outcome in radiation: induced constrictive pericarditis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25(2):329-31.
241. Kentsch M, Doring V, Rodemerk U et al. Primary chylopericardium -stepwise diagnosis and therapy of a differential diagnostically important illness. *Z Kardiol* 1997;86:417-22.
242. Denfield SW, Rodriguez A, Miller:Hance WC et al. Management of postoperative chylopericardium in childhood. *Am J Cardiol* 1989;63:1416-8.
243. Morishita Y, Taira A, Fuori A et al. Constrictive pericarditis secondary to primary chylopericardium. *Am Heart J* 1985; 109(1):373-5.
244. Akamatsu H, Amano J, Sakamoto T, Suzuki A. Primary chylopericardium. *Ann Thorac Surg* 1994;58:262-6.
245. Bendayan P, Glock Y, Galinier M et al. Idiopathic chylopericardium. Apropos of a new case. Review of the literature. *Arch Mal Coeur Voiss* 1991;84:127-30.
246. Svedjeholm R, Jansson K, Olin C. Primary idiopathic chylopericardium - a case report and review of the literature. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11 :387-90.
247. Kannagi T, Osakada G, Wakabayashi A et al. Primary chylopericardium. *Chest* 1982;81 :105-8.
248. Chan BB, Murphy MC, Rodgers BM. Management of chylopericardium. *J Pediatr Surg* 1990;25:1185-9.
249. Crosby IK, Crouch J, Reed WA. Chylopericardium and chylothorax. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973;65: 935-9.
250. Martinez GJ, Marco F, Marin F et al. Chylopericardium after acute pericarditis. *Rev Esp Cardiol* 1996;49:226-8.
251. Scholten C, Staudacher M, Girsch W et al. A novel therapeutic strategy for the management of idiopathic chylopericardium and chylothorax. *Surgery* 1998; 123:369-70.
252. Groves LK, Effler DB. Primary chylopericardium. *N Engl J Med* 1954;250:520-3.
253. Furrer M, Hopf M, Ris HB. Isolated primary chylopericardium: treatment by thoracoscopic thoracic duct ligation and pericardial fenestration. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112:1120-1.
254. Spodick DH. Drug: and toxin:related pericardial disease. in: Spodick DH, editor. *The Pericardium: A Comprehensive Textbook*. New York: Marcel Dekker; 1997. p. 411-6.
255. Tarbell NJ, Thomson L, Mauch P. Thoracic irradiation in Hodgkin's disease: disease control and long-term complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18:275-81.
256. Zimmerman J, Yahalom J, Bar-On H. Clinical spectrum of pericardial effusion as the presenting feature of hypothyroidism. *Am Heart J* 1983; 106:770-1.
257. Kerber Rf, Sherman B. Echocardiographic evaluation of

- pericardial effusion in myxedema. Incidence and biochemical and clinical correlations. *Circulation* 1975;52:823-7.
258. Hardisty CA, Naik RD, Munro DS. Pericardial effusion in hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1980; 13:349-54.
259. Parving HH, Hansen JM, Nielsen SV et al. Mechanism of edema formation in myxedema: increased protein extravasation and relatively slow lymphatic drainage. *N Engl J Med* 1981 ;301 460-5.
260. Enein M, Aziz A, Zima A et al. Echocardiography of the pericardium in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1987;69:851-5.
261. Buch CA, Stang TM, Wooley CG, Kilman J. Occult constrictive pericardial disease. Diagnosis by rapid volume expansion and correction by pericardiectomy. *Circulation* 1977; 56: 924-30.
262. Oakley CM. Pericardial disease. In: Oakley CM, editor. *Heart disease in pregnancy*. London: BMJ; 1997, p. 226-236.
263. Richardson PM, Le Roux BT, Rogers NM, Gotsman MS. Pericardiectomy in pregnancy. *Thorax* 1970;25(5):627-30.
264. Tollens T, Casselman f, Devlieger H et al. fetal cardiac tamponade due to an intrapericardial teratoma. *Ann Thorac Surg* 1998;66:59-60.
265. Maisch B, Ristic AD. Practical aspects of the management of pericardial disease. *Heart* 2003;89:1096-103.
266. Ristic AD, Seferovic PM, Ljubic A, et al. Pericardial disease in pregnancy. *Herz* 2003;28(3):109-15.
267. Jeanty P, Romero R, Hobbins JC. Fetal pericardial fluid: a normal finding of the second half of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149(5): 529-32.
268. Elkayam U, Gleicher N. The evaluation of the cardiac patient. In: Gleicher N, editor. *Principles and Practice of Medical Therapy in Pregnancy*. Ind ed. Norwalk: Conn., Appleton and Lange; 1992. p.759.
269. Elkayam U, Goodwin TM. Adenosine therapy for supraventricular tachycardia during pregnancy. *Am J Cardiol* 1995;75:521-3.
270. Widerhorn J, Rahimtoola SH, flkayam U. Cardiac rhythm disorders. In: Gleicher N, editor. *Principles and Practice of Medical Therapy in Pregnancy*. Ind ed. Norwalk: Conn., Appleton and Lange; 1992. p.135.
271. Austin JH. Postpartum pleural effusions. *Ann Intern Med* 1983; 98:555-6.
272. Campos O, Andrade JL, Bocanegra J et al. Physiological multivalvular regurgitation during pregnancy: a longitudinal Doppler echocardiographic study. *Intern J Cardiol* 1993;40:165-71.
273. Colletti PM, Sylvestre PB. Magnetic resonance imaging in pregnancy. *MRI Clin North Am* 1994;2:291-307.
274. Lee W, Shah PK, Amin DK, Elkayam U. Hemodynamic monitoring of cardiac patients during pregnancy. In: Elkayam U, Gleicher N, editors. *Cardiac Problems in Pregnancy: Diagnosis and Management of Maternal and fetal Disease*. Ind ed. New York: Alan R. Liss Inc.; 1990. p.47.
275. Wagner CK, Leser RG, Saldana LR. Exposure of the pregnant patient to diagnostic radiation. *A Guide to Medical Management*. Philadelphia: J.B. Lippincott Co.; 1985. p.51.

## **PROGRAMUL MANIFESTĂRILOR ȘTIINȚIFICE ALE SOCIETĂȚII ROMÂNE DE CARDIOLOGIE ÎN ANUL 2006**

### **Congrese**

**Septembrie 2006**

**22.09-26.09:**   **Congresul Național de Cardiologie - Poiana Brașov**

### **Cursuri**

**Iulie 2006**

**07.07**           **Curs: STEMI (Infarctul miocardic acut cu supradenivelare de ST), Sibiu**

**28.07**           **Curs: Actualități în patologia valvulară, Constanța**

**Octombrie 2006**

**06.10**           **Curs: STEMI (Infarctul miocardic acut cu supradenivelare de ST), Baia Mare**

**20.10**           **Curs: RE-CORD (Curs de recuperare cardiovasculară), Oradea**

**27.10-28.10**   **Curs: ARCA (Progrese în aritmiile cardiace), Bacău**

**Noiembrie 2006**

**03.11**           **Curs: ELOGIU (Electrocardiografia în afecțiunile cardiovasculare), Constanța**

**10.11-11.11**   **Curs: Actualități în patologia valvulară, Iași**

### **Congrese internaționale 2006**

**02 - 06 septembrie**   **World Congress Cardiology [Barcelona Spania]**

**21 - 24 octombrie**   **Acute Cardiac Care [Praga - Cehia]**

**12 - 15 noiembrie**   **AHA Congress 2006 [Chicago - SUA]**

**06 - 09 decembrie**   **Euroecho 10 [Praga - Cehia]**

## INSTRUCȚIUNI PENTRU AUTORI

### INFORMAȚII GENERALE

- Revista Română de Cardiologie publică articole originale din domeniul fiziologiei și patologiei cardiovasculare sub forma studiilor clinice, de laborator, experimentale, epidemiologice etc. Autorii vor respecta principiile eticii și adevărului științific în realizarea studiului, obținerea datelor și prezentarea rezultatelor.
- Pentru publicare, articolele vor fi trimise în trei exemplare, împreună cu toate fișierele pentru text (în format MS Word 6.0) și imagini pe floppy-disk sau pe CD. Formatul manuscrisului este de tip A4 (21 x 29.7 cm), scris la două rânduri, cu caractere Times New Roman 12, **cu diacritice pentru limba română**.
- Fiecare manuscris trebuie să fie însoțit de o scrisoare de intenție a autorilor, semnată în original, care să afirme că articolul nu a mai fost trimis simultan nici unei alte publicații și nu a mai fost publicat în altă revistă într-o formă substanțial similară. Responsabilitatea asupra conținutului articolului trimis spre publicare aparține în întregime autorilor.
- Textele trimise pentru a fi publicate vor fi avizate, în mod independent, și fără cunoașterea autorilor articolului, de către 2 dintre referenții revistei. Articolele primite la redacție pot fi acceptate fără modificări sau pot fi returnate autorilor pentru a le reface atunci când sunt necesare unele modificări. Refuzul publicării unui articol va fi motivat și comunicat în scris autorilor. Manuscrisele nepublicate nu se returnează autorilor.
- Colaboratorii din alte țări decât România pot publica în Revista Română de Cardiologie articole științifice în limba engleză sau franceză, însoțite de câte un rezumat în limbile română și engleză.

### PREGĂTIREA MANUSCRISULUI

- **TITLU** (pagina 1): Pe pagina de titlu se va scrie titlul articolului, numele complet al autorilor, gradul academic, afilierea acestora, adresa de corespondență, precum și un titlu scurt (între 3-6 cuvinte) pentru paginile următoare ale articolului, și cuvintele cheie (max. 6) ale articolului. Numărul autorilor se va limita la 10. Totodată vor fi precizate sursele de finanțare ale lucrării (acolo unde este cazul).
- **REZUMATUL** (pagina 2): Rezumatul, în limba română și engleză, va cuprinde cel mult 200 de cuvinte. Va fi alcătuit din obiectivele studiului, metodologia folosită, principalele rezultate și concluziile studiului. Nu se vor folosi în rezumat tabele sau prescurtări.
- **TEXTUL MANUSCRISULUI**: Textul manuscrisului nu va depăși 12 pagini pentru studiile originale sau referatele generale și 5 pagini pentru prezentările de caz, fiind necesară numerotarea acestora. În general, pentru studiile clinice și de laborator se va urmări ca în structura lor să existe o introducere scurtă, obiectivele studiului, prezentarea materialului și a metodei, expunerea rezultatului și a concluziilor. Prescurtările vor fi definite la prima lor folosire. Pentru denumirile medicamentelor sau ale altor sub-

stanțe folosite în studiile prezentate vor fi utilizate denumirile comune internaționale, iar atunci când este necesar va fi prezentat între paranteze rotunde denumirea comercială a substanței și producătorul. Aparatele utilizate în studii vor fi prezentate cu denumirea comercială, cu indicarea producătorului. Eventualele mulțumiri pentru colaborare vor fi inserate la sfârșitul textului.

- **BIBLIOGRAFIA**: Bibliografia se va dactilografia pe coli separate și se va nota cu cifre arabe în ordinea crescătoare a apariției în text, unde vor fi notate superscript. Referințele bibliografice reprezentate de articole publicate în alte reviste vor cuprinde numele autorilor (până la 5 autori vor fi precizați toti autorii, dacă sunt mai mulți de 5 autori se vor preciza doar primii trei autori urmați de locuțiunea și col.), titlul complet al articolului, revista, anul apariției, volumul, paginile. Prescurtarea numelui revistei se va face după cea folosită în Index Medicus.

Ex: Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M et al. Elevation of TNF-a and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation*, 2000; 101: 2149-53 [pentru articole din reviste] Madahi J. Myocardial perfusion imaging for the detection and evaluation of coronary artery disease. In *Cardiac Imaging: A Companion to Braunwald's Heart Disease*, Second edition. Eds: DJ Skorton, HR Schelbert, GL Wolf et al. WB Saunders, London, 1996, 193-203 [capitole în cărți]

- **FIGURILE**: Calitatea figurilor trebuie să fie excelentă pentru a permite reproducerea corectă. Ele nu vor fi inserate în interiorul textului manuscrisului ci vor fi prezentate pe coli separate, și vor fi trimise în format alb-negru, iar în format electronic vor fi trimise separat ca fișiere imagine (JPG, TIFF etc). Fiecare figură va fi însoțită de o legendă, în care vor fi explicate, în mod concis, principalele date referitoare la respectiva figură. Pentru identificare, figurile vor fi numerotate cu cifre arabe în ordinea apariției lor în text. În text va fi precizat între paranteze rotunde numărul figurii la care se face referire (Ex: Fig. 3). Dacă este cazul, în paranteză va fi precizată sursa bibliografică a figurii, și, în acest caz, utilizarea figurii trebuie făcută cu avizul autorilor articolului princeps. Prezentarea sursei bibliografice va fi urmată de cifra corespunzătoare din bibliografie.

- **TABELELE**: Tabelele vor fi numerotate cu cifre arabe în ordinea apariției în text și vor fi însoțite de titlul concis al tabelului și eventualele explicații. Vor fi precizate prescurtările utilizate în tabel. Dacă este cazul, în paranteză va fi precizată sursa bibliografică a tabelului.

Manuscrisele și suportul lor electronic (CD sau floppy-disk) vor fi trimise prin poștă la următoarea adresă:

**Societatea Română de Cardiologie**

**În atenția d-ului redactor-șef al Revistei Române de Cardiologie**

**Prof. Dr. Eduard Apetrei**

**Institutul de Boli Cardiovasculare "Prof. Dr. C. C. Iliescu"**

**Șos. Fundeni nr. 258**

022328 București, România.

Tel/Fax: +40-21-318.07.00

Email: cardiorev@cardiportal.ro