

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

**ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

**EVALUAREA IMAGISTICĂ A CONGESTIEI LA PACIENȚII
CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ ACUT DECOMPENSATĂ**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. ILIEȘIU ADRIANA-MIHAELA

Student-doctorand:

GRIGORE MIHAI

ANUL

2025

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Insuficiența cardiacă (IC) este o afecțiune cu impact major asupra sistemelor de sănătate, reprezentând principala cauză de spitalizare la nivel european și SUA [1]. Fiind un sindrom clinic complex, IC rezultă din anomalii structurale sau funcționale cardiace care conduc la creșterea presiunilor intracardiace și/sau la un debit cardiac insuficient [2]. Clasificarea actuală a IC cronică, conform ghidurilor ESC 2021, include IC cu fracție de ejeție redusă (HFrEF), moderat redusă (HFmrEF) și păstrată (HFpEF), fiecare având criterii diagnostice specifice [2]. În plus, fenotipul de IC dreaptă, frecvent subdiagnosticat, este caracterizat prin congestie venoasă sistemică și afectarea cavităților drepte [2].

Congestia joacă un rol central în fiziopatologia și manifestările IC, fiind responsabilă pentru peste 90% din spitalizările pacienților [4–7]. Deși tradițional clasificată ca stângă, dreaptă sau globală în funcție de semnele clinice, abordările moderne propun o diferențiere mai nuanțată, luând în calcul localizarea (pulmonară vs. sistemică), compartimentul afectat (intravascular, interstițial, spațiu trei) și prezența/absența semnelor clinice [3]. Congestia subclinică – adesea nedetectabilă prin examinare fizică – a fost recunoscută ca având un impact prognostic negativ important, fiind asociată cu reinternări și mortalitate crescută [9–12].

Mecanismele congestiei sunt multiple și includ creșterea presiunilor intracardiace ca urmare a scăderii contractilității miocardice, activarea neurohormonală, inflamația endotelială și stresul oxidativ [4,5]. De asemenea, au fost propuse două fenotipuri distincte: congestia intravasculară (corelată cu NT-proBNP) și congestia tisulară (pentru care s-au sugerat markeri precum CA-125, BIO-ADM sau CD146 solubil) [5]. Aceste tipuri pot coexista sau pot evolua independent, cu răspunsuri terapeutice diferite.

Pe baza distribuției anatomice și a mecanismului fiziopatologic, congestia a fost clasificată în patru forme: pulmonară intravasculară, pulmonară tisulară, sistemică intravasculară și sistemică tisulară [13]. Inițial, congestia apare în compartimentul intravascular, unde acumularea rapidă de volum crește presiunile capilare și favorizează migrarea lichidului în spațiile interstițiale [14]. Dacă mecanismele compensatorii limfatice sunt depășite, apare congestia tisulară, iar în formele avansate, acumularea lichidului în cavitățile seroase (spațiul trei) [3].

Congestia pulmonară este determinată de creșterea presiunii în atriul stâng ducând la acumulare de lichid interstițial și alveolar, simptomatică prin dispnee sau edem pulmonar acut [3,15]. Congestia sistemică este legată de presiuni crescute în atriul drept și venele

centrale, favorizând apariția edemelor periferice, ascitei și hepatomegaliei [3]. În toate aceste forme, capacitanța venoasă și redistribuția volumului joacă un rol cheie în dinamica congestiei, care nu poate fi întotdeauna corect estimată prin presiuni de umplere izolate [15].

Deși tehnologia medicală a evoluat considerabil, examenul clinic rămâne un instrument esențial în evaluarea pacienților cu IC. Totuși, sensibilitatea și specificitatea semnelor clinice pentru detectarea congestiei sunt limitate, în special în formele subclinice [9,16]. Simptome precum dispneea, ortopneea sau edemele periferice sunt frecvent întâlnite, dar nu sunt specifice pentru IC, apărând și în alte patologii, precum obezitatea sau insuficiența venoasă [5,16]. Dintre toate semnele clinice, turgescența jugulară și zgomotul 3 s-au dovedit cele mai utile în evaluarea presiunilor de umplere crescute și în stratificarea riscului [16]. Conceptul de congestie hemodinamică, care caracterizează pacienții cu presiuni crescute de umplere, dar fără semne clinice evidente, este tot mai des menționat în ghidurile recente [8,16].

Pe lângă evaluarea clinică, biomarkerii joacă un rol central în diagnosticul și prognosticul pacienților cu IC, iar cei mai utilizați în practică sunt peptidele natriuretice, în special NT-proBNP [2,9]. Acestea cresc odată cu presiunile intracardiace și au fost incluse în criteriile de diagnostic pentru IC, însă prezintă limitări în sensibilitate și specificitate. Valori crescute pot fi întâlnite și în alte afecțiuni (sepsis, boală renală cronică), iar concentrațiile pot fi influențate de vârstă, obezitate, fibrilație atrială sau disfuncție renală [13,18]. De asemenea, peptidele natriuretice reflectă în principal afectarea ventriculului stâng, având sensibilitate scăzută în IC dreaptă [13,17].

Un alt aspect important este faptul că, deși NT-proBNP se corelează cu presiunile de umplere și cu prognosticul, scăderea valorii sale în dinamică nu se corelează întotdeauna cu decongestia efectivă, mai ales în IC acută [14]. De aceea, ghidurile ESC actuale nu recomandă dozarea sa de rutină pentru ghidarea terapiei [2]. Totuși, o scădere >30% a NT-proBNP pe durata spitalizării a fost propusă ca prag clinic relevant în unele studii [13].

În ultimii ani, s-au studiat noi biomarkeri ai congestiei, precum CA 125, bioADM, CD146 și sST2, care reflectă stresul mecanic, inflamația sau disfuncția endotelială [13]. Aceștia au potențial de a diferenția între fenotipurile de congestie (intravasculară vs. tisulară) și de a oferi o evaluare mai specifică decât peptidele natriuretice. Cu toate acestea, utilizarea lor rămâne limitată în practica clinică de rutină, necesitând validări suplimentare.

Ecocardiografia are un rol central în evaluarea pacienților cu IC, atât pentru identificarea etiologiei și clasificarea funcțională, cât și pentru evaluarea și monitorizarea congestiei [14,19]. În funcție de fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS), mecanismele

fiziopatologice ale congestiei pot varia, însă prezența congestiei nu este condiționată de FEVS [20]. În IC cu FEVS păstrată, congestia apare frecvent prin disfuncție diastolică și afectarea complianței vasculare și atriale [21], în timp ce în formele cu FEVS redusă, congestia este legată de disfuncția sistolică și activarea neurohormonală [22].

Estimarea presiunilor de umplere ale ventriculului stâng se poate realiza non-invaziv prin ecocardiografie, folosind parametri precum undele E/A, raportul E/e', volumul atriului stâng sau viteza regurgitării tricuspidiene [9,23,24]. Un raport E/e' ≥ 14 indică presiuni crescute, fiind asociat cu risc mai mare de reinternare în IC acută decompensată [25]. În continuare, funcția atriului stâng evaluată prin speckle-tracking, mai ales prin strain-ul de rezervor oferă informații suplimentare despre disfuncția diastolică și presiunile de umplere, având valoare prognostică [26–28].

Evaluarea funcției ventriculului drept (VD) prin parametri precum TAPSE, FAC, regurgitarea tricuspidiană sau presiunea în artera pulmonară (PAPs) este importantă, iar raportul TAPSE/PAPs a fost propus ca marker non-invaziv de cuplare VD–AP și predictor de mortalitate intra-spitalicească în ICAD [30].

Vena cavă inferioară (VCI) este adesea folosită pentru estimarea presiunii venoase centrale și a congestiei. Deși dimensiunea sa și colapsibilitatea în inspir pot sugera statusul volemic, corelația cu măsurătorile invazive este modestă [29,31]. Studiile arată că pacienții cu VCI dilatăată pot prezenta congestie subclinică și risc prognostic crescut [6,9,32].

Pentru o caracterizare mai detaliată, scorul VExUS (Venous Excess UltraSound Score) integrează evaluarea Doppler a venelor cave, suprahepatice, portale și intrarenale, corelându-se bine cu presiunea atrială dreaptă și oferind o imagine integrată a congestiei sistemice [33,34]. Variante simplificate precum mVExUS facilitează aplicabilitatea în practică [35]. Literatura recentă subliniază rolul evaluării imagistice seriate, în special al ultrasonografiei venoase, în identificarea congestiei subclinice și ghidarea tratamentului la pacienții cu ICAD [40]. Evaluarea Doppler a venelor suprahepatice și portale reflectă presiunile venoase centrale crescute. Inversarea fluxului sistolic în venele suprahepatice sau pulsatilitatea excesivă a fluxului venei porte pot indica congestie severă și s-au asociat cu prognostic negativ [36,37,46]. Similar, fluxul venos renal discontinuu sau monofazic este legat de disfuncție renală și mortalitate crescută, fiind parte integrantă în scorul VExUS [38,39].

IPOTEZĂ ȘI OBIECTIVE GENERALE

Ipoteză

Congestia subclinică este foarte frecventă la externarea pacienților internați cu insuficiență cardiacă acut decompensată (ICAD), iar evaluarea imagistică multimodală (ecocardiografie, evaluarea ecografică a congestiei venoase sistemice, ultrasonografie pulmonară) permite o identificare mai precisă a decongestiei incomplete care poate avea valoare prognostică asupra evoluției pacienților în cursul spitalizării și pe termen mediu (mortalitate, respitalizare).

Obiective generale

1. **Evaluarea modificărilor clinice, biologice și imagistice** între momentul internării și externării la pacienții cu ICAD supuși tratamentului diuretic.
2. **Determinarea frecvenței congestiei reziduale** (subclinice) la externare, utilizând metode imagistice neinvazive (ecocardiografie, scor VExUS).
3. **Corelarea parametrilor imagistici ai congestiei** cu markerii biologici (NT-proBNP), cu semnele clinice și cu evoluția pacientului pe termen scurt și mediu.
4. **Evaluarea valorii predictive** a congestiei clinice și subclinice asupra re-spitalizării la 3 luni și mortalității la 6 luni.
5. **Descrierea profilului clinic, biologic și imagistic** al pacienților cu decongestie eficientă versus cei cu decongestie incompletă.

METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII

Tipul studiului

Teza de doctorat include trei studii prospective și observaționale desfășurate în cadrul Secției Clinice de Cardiologie a Spitalului Clinic „Prof. Dr. Th. Burghel” București, în perioada 01.11.2022 – 01.11.2023. Toate proiectele au evaluat aceiași pacienți în două momente: la internare și la externare, după tratamentul insuficienței cardiace.

Populația de studiu

Au fost incluși consecutiv pacienți internați cu diagnosticul de insuficiență cardiacă acut decompensată, conform Ghidului de Management și Tratament al Insuficienței Cardiace publicat de către Societatea Europeană de Cardiologie din 2021. Toți pacienții au avut valori crescute ale NT-proBNP (≥ 300 pg/mL). După aplicarea criteriilor de includere și excludere, au fost selectați 111 pacienți.

Criterii de includere:

- Vârsta > 18 ani
- ICAD (acutizarea unei forme cronice), indiferent de fracția de ejeție a VS
- NT-proBNP ≥ 300 pg/mL
- Spitalizare continuă cu durată mai mare de 24 h
- Disponibilitatea evaluărilor clinice, biologice și imagistice la internare și externare

Criterii de excludere:

- Șoc cardiogen
- Sindroame coronariene acute, miocardită acută, boli cardiace congenitale
- Insuficiență cardiacă de novo
- Dispnee de cauză exclusiv pulmonară (BPOC GOLD IV, fibroză pulmonară, cancer pulmonar, pneumonie)
- Boală hepatică severă (Child-Pugh C)
- Boală renală cronică avansată ($\text{eGFR} < 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) sau dializă
- Anemie severă ($\text{Hb} < 7 \text{ g/dL}$)
- Neoplasme avansate cu speranță de viață < 1 an
- Șoc septic
- Gravide
- Imposibilitatea tehnică a efectuării investigațiilor imagistice

Evaluări efectuate

- **Evaluare clinică:** simptome și semne de congestie (dispnee, edeme), greutatea la internare și externare.
- **Evaluare biologică:** NT-proBNP, hemoglobină, funcție renală (Creatinină, Cl. Cr.).
- **Evaluare imagistică:**
 - *Ecocardiografie* (Funcția sistolică ventriculară stângă și dreaptă, evaluarea presiuni lor de umplere VS) și a valvulopatiilor
 - *Ultrasonografie pulmonară* (prezența sindromului interstițial pulmonar, revărsat pleural).
 - *Evaluare ultrasonografică a congestiei venoase sistemice* (VCI, vene jugulare, suprahepatice, porta și renale), calcularea scorului VExUS.
- **Tratament administrat:** diuretic intravenos în primele 48 h
- **Monitorizare postexternare:** mortalitate de orice cauză la 6 luni re-spitalizare pentru insuficiență cardiacă acut decompensată la 3 luni.

Aspecte etice

Această cercetare include trei studii observaționale care nu au interferat cu deciziile clinice privind diagnosticul sau tratamentul pacienților cu ICAD. Managementul terapeutic a fost stabilit exclusiv de medicii curanți, în conformitate cu ghidurile în vigoare.

Studiile au fost aprobate de Comisia de Etică a Spitalului Clinic „Prof. Dr. Th. Burghel” București, iar toți pacienții au semnat un consimțământ informat anterior includerii. Cercetarea a fost desfășurată cu respectarea principiilor Declarației de la Helsinki (1964, revizuită ulterior), a reglementărilor naționale privind bunele practici medicale și a legislației în vigoare privind protecția datelor cu caracter personal (GDPR).

Datele pacienților au fost colectate și stocate într-o manieră securizată, în format electronic pe computerele locale ale spitalului și în format fizic în spații cu acces restricționat. Toate informațiile au fost anonimizate, utilizând coduri de identificare unice, fără a include date personale directe, cu excepția vârstei și genului.

Studiul I: Evaluarea clinică și biologică a congestiei și decongestiei la pacienții cu insuficiență cardiacă acut decompensată

Studiul este prospectiv, observațional, și a inclus 111 pacienți internați cu diagnostic de insuficiență cardiacă acut decompensată (ICAD). Scopul principal a fost evaluarea comparativă a parametrilor clinici și biologici relevanți pentru congestie la internare și externare, în raport cu răspunsul la tratamentul diuretic și cu prezența comorbidităților asociate. Congestia clinică a fost definită pe baza scorurilor de dispnee și edeme periferice, iar pacienții au fost clasificați în două grupuri la externare: decongestionați clinic (grup A) și cu congestie clinică persistentă (grup B).

Rezultatele au arătat că pacienții din grupul B au avut o prevalență semnificativ mai mare a bolii cronice de rinichi și anemiei, asociate cu clase funcționale NYHA avansate. În ciuda unei doze medii mai mari de furosemid administrat pe durata spitalizării, acești pacienți au avut răspuns clinic suboptimal, ceea ce sugerează o decongestie incompletă, posibil printr-un profil de rezistență la diuretice. Scăderea medie în greutate nu a fost diferită semnificativ între grupuri, iar lipsa corelației dintre reducerea ponderală și scăderea NT-proBNP indică limitele greutății corporale ca marker unic de decongestie.

NT-proBNP a fost biomarker-ul cel mai sensibil în evaluarea răspunsului la tratament, cu o reducere semnificativ mai mare în grupul decongestionat. Proporția pacienților cu scădere >30% a fost de asemenea semnificativ mai mare în grupul A, susținând valoarea acestui prag ca indicator clinic relevant [14]. În schimb, scăderea NT-proBNP nu s-a corelat cu reducerea în greutate, confirmând observații din literatura recentă privind variabilitatea individuală a acestui parametru [41].

Parametrii renali (creatinină, clearance-ul creatininei) au fost semnificativ modificați în grupul B, încă de la internare, și s-au agravat la externare, deși diferențele în agravarea funcției renale pe durata spitalizării nu au fost semnificative. Această observație susține ipoteza conform căreia afectarea renală preexistentă limitează răspunsul la tratamentul diuretic și predispune la congestie reziduală [42]. Hiponatremia nu a fost prezentă în mod relevant în acest lot, iar diferențele statistice de sodiu seric nu au avut valoare clinică în absența scăderii sub pragul de 135 mmol/L [43].

Studiul subliniază importanța unei abordări multimodale pentru evaluarea decongestiei în ICAD, care să combine datele clinice, biologice și terapeutice. NT-proBNP s-a dovedit superior scăderii în greutate ca marker obiectiv, iar comorbiditățile majore precum boala cronică de rinichi (BCR) și anemia s-au asociat cu un răspuns deficitar la

tratament. Rezultatele susțin necesitatea unei monitorizări mai riguroase la externare pentru pacienții cu congestie reziduală, în vederea reducerii riscului de re-spitalizare.

Concluziile studiului I

Acest studiu a evaluat modificările clinice și biologice asociate terapiei diuretice la pacienți internați cu insuficiență cardiacă acut decompensată, clasificându-i în funcție de statusul congestiv la externare.

Scăderea NT-proBNP $\geq 30\%$ s-a corelat semnificativ cu absența congestiei clinice, confirmând valoarea acestui marker în aprecierea răspunsului terapeutic. În schimb, pierderea în greutate nu a diferențiat între grupuri și nu s-a corelat cu modificarea NT-proBNP, ceea ce limitează utilizarea ei ca marker izolat de decongestie.

Congestia persistentă s-a asociat cu niveluri mai ridicate de NT-proBNP, creatinină și potasiu, și cu o prevalență crescută a anemiei și bolii cronice de rinichi, sugerând un profil mai sever al bolii și un răspuns terapeutic mai slab.

Punctele forte ale studiului sunt designul prospectiv, evaluarea comparativă internare–externare și integrarea parametrilor clinici, biologici și terapeutici. Totuși, desfășurarea într-un singur centru și numărul relativ redus de pacienți limitează extensia concluziilor.

O direcție importantă pentru cercetările viitoare este utilizarea sodiului urinar în evaluarea precoce a răspunsului la diuretice, ca instrument obiectiv de ajustare timpurie a terapiei în ICAD.

Studiul II: Evaluarea ultrasonografică a congestiei în insuficiența cardiacă acut decompensată

Studiul II a evaluat congestia venoasă sistemică la pacienții internați cu insuficiență cardiacă acut decompensată (ICAD), prin integrarea ecocardiografiei și a evaluării Doppler venoase, sintetizate în scorul multiparametric VExUS. Pacienții au fost clasificați inițial în două grupuri clinice, în funcție de statusul congestiv la externare: Grupul A (fără semne clinice evidente de congestie) și Grupul B (cu congestie clinică persistentă). În continuare, aceștia au fost repartizați în patru subgrupuri, în funcție de scorul VExUS la externare și de dinamica acestuia față de internare. Subgrupul A1 a inclus pacienții cu decongestie completă, atât clinică cât și imagistică (scor VExUS = 0). Subgrupul A2 a cuprins pacienți fără semne clinice de congestie, dar cu congestie imagistică reziduală ($\text{VExUS} \geq 1$), corespunzând unei forme de congestie subclinică. Subgrupul B1 a reunit pacienții cu congestie clinică persistentă, dar cu ameliorarea scorului VExUS față de internare, sugerând o decongestie parțială. Subgrupul B2 a fost format din pacienți cu congestie clinică și imagistică persistentă, fără îmbunătățirea scorului VExUS, sugerând o congestie reziduală severă.

La internare, pacienții cu congestie clinică (Grupul B) au prezentat valori semnificativ mai mari ale presiunii arteriale pulmonare sistolice (PAPs), vitezei maxime a regurgitării tricuspidiene și gradientului VD/AD, fără diferențe semnificative pentru parametrii de funcție ventriculară stângă. De asemenea, dimensiunea venei cave inferioare (VCI) și proporția modelelor Doppler sever modificate în venele suprahepatice au fost mai mari în grupul B, sugerând o congestie sistemică mai avansată. În schimb, valorile obținute din evaluarea Doppler a venei porte și a venelor renale nu au fost semnificativ diferite între grupuri la acest moment.

La externare, evaluarea ecocardiografică în dinamică a arătat o reducere a valorilor PAPs, a gradientului VD/AD și a raportului E/e', însă doar E/e' s-a menținut la limita semnificației statistice între grupuri. În schimb, scorul VExUS a prezentat o distribuție semnificativ diferită între grupuri, pacienții cu congestie clinică persistentă având mai frecvent scoruri VExUS 2 și 3. Congestia sistemică reziduală a fost evidențiată în mod special prin fluxuri Doppler sever modificate în venele renale și suprahepatice.

Analiza comparativă între pacienții cu scor VExUS 0 și cei cu VExUS >0 a arătat diferențe semnificative pentru VCI, PAPs și raportul E/e', precum și pentru NT-proBNP și hemoglobină. Scorul VExUS s-a corelat pozitiv cu VCI și PAPs, confirmând valoarea sa integrativă ca marker imagistic al congestiei sistemice. De asemenea, scăderea NT-proBNP

>30% a fost mai frecventă la pacienților cu VExUS 0, însă a fost întâlnită și în celelalte subgrupuri, ceea ce sugerează că valoarea absolută a NT-proBNP trebuie interpretată în dinamică și în contextul imagistic.

Evaluarea pe subgrupuri a demonstrat că pacienții din subgrupurile A2, B1 și B2 au avut valori semnificativ mai crescute ale NT-proBNP, presiuni de umplere ridicate (E/e') și modificări venoase Doppler sugestive pentru congestie persistentă. Deși pacienții din subgrupul A2 nu prezentau semne clinice, prezența congestiei imagistice a confirmat existența congestiei subclinice. În subgrupul B1, congestia imagistică s-a ameliorat parțial, dar scorurile au rămas ridicate, în timp ce în subgrupul B2 s-a observat o menținere sau agravare a tuturor markerilor de congestie. Aceste rezultate sugerează că VExUS poate identifica subgrupuri cu profil congestiv diferit, chiar în absența semnelor clinice evidente, cu potențial prognostic distinct.

În concluzie, scorul VExUS s-a dovedit a fi un instrument important în caracterizarea și monitorizarea congestiei sistemice în ICAD, completând datele clinico-biologice și permițând o stratificare mai fină a pacienților la externare. Asocierea scorului cu parametri ecocardiografici și cu dinamica NT-proBNP susține utilitatea sa în identificarea congestiei subclinice și în ghidarea tratamentului.

Concluziile studiului II au fost:

Explorarea ultrasonografică integrată, prin scorul VExUS, s-a dovedit utilă în identificarea congestiei sistemice subclinice, completând evaluarea clinică la pacienții cu ICAD.

La internare, parametrii precum $V_{\max}$, IT, gradientul VD/AD și PAPs au fost semnificativ mai mari la pacienții cu congestie clinică. Cu toate acestea, aceiași parametri nu au diferit statistic în grupurile de la externare, sugerând că sunt mai utili în aprecierea severității inițiale, nu a monitorizării evoluției. La evaluarea în funcție de scorurile VExUS, acești parametri au redevenit semnificativi, subliniind importanța utilizării lor alături de VExUS, nu izolat.

Scoruri VExUS mai mici la externare s-au asociat cu valori mai mari ale hemoglobinei și hematocritului, sugerând o decongestie eficientă. De asemenea, s-a observat o corelație pozitivă între scorul VExUS și dimensiunea VCI, PAPs și gradientul VD/AD. Totuși, relația cu dimensiunea VCI trebuie interpretată cu precauție, întrucât acest parametru este inclus în algoritmul de clasificare VExUS.

Deși valoarea NT-proBNP la externare a fost diferită între scorurile VExUS, cea mai mică valoare nu a corespuns obligatoriu pacienților complet decongestionați. Scăderea cu

$\geq 30\%$ a fost mai semnificativă în identificarea unei decongestiei, confirmând necesitatea interpretării dinamice, și nu izolate, a acestui biomarker [44].

Pacienții cu congestie VExUS severă la internare au avut mai frecvent congestie clinică persistentă la externare, ceea ce sugerează că severitatea inițială poate influența negativ capacitatea de a obține o decongestie completă în timpul spitalizării.

Studiul 3. Evaluarea prognosticului pe termen scurt și mediu în insuficiența cardiacă acut decompensată

Studiul a urmărit valoarea predictivă a congestiei imagistice asupra mortalității și riscului de re-spitalizare la pacienții cu insuficiență cardiacă acut decompensată (ICAD), utilizând o abordare integrată clinică și ecografică. Cei 111 pacienți incluși în analiză au fost urmăriți timp de 6 luni după externare, interval în care au fost documentate decese și episoade de re-spitalizare. La externare, fiecare pacient a fost încadrat într-unul dintre cele patru subgrupuri: A1 – fără congestie clinică și fără congestie imagistică (scor VExUS 0); A2 – fără semne clinice, dar cu congestie imagistică persistentă ($\text{VExUS} \geq 1$); B1 – congestie clinică și imagistică prezentă, cu ameliorare față de internare; B2 – congestie clinică și imagistică persistentă, fără îmbunătățirea scorului VExUS.

Diferențele prognostice între aceste subgrupuri au fost semnificative. Mortalitatea în spital a fost observată exclusiv în subgrupurile cu congestie clinică, în special în B2, unde s-a înregistrat o frecvență mai mare a deceselor precoce. Pe termen mediu, mortalitatea la 6 luni a fost crescută în subgrupul B1, însă un aspect notabil a fost apariția unei mortalități precoce accentuate și în subgrupul A2, care, în ciuda absenței semnelor clinice, prezenta congestie imagistică persistentă. Acest fapt susține importanța evaluării ecografice sistematice a congestiei și evidențiază impactul negativ al congestiei subclinice, adesea nediagnosticată în absența investigației imagistice.

Rata de re-spitalizare la 90 de zile a fost, de asemenea, influențată de statusul congestiv la externare. Subgrupul A1, cu decongestie completă, a avut cea mai scăzută rată de re-spitalizare, în timp ce subgrupurile B1 și A2 au înregistrat cele mai mari frecvențe ale acestui eveniment. Aceste observații întăresc ipoteza conform căreia congestia imagistică persistentă, chiar și în lipsa manifestărilor clinice, reprezintă un factor important de risc postexternare.

Evaluarea scorului VExUS la externare a demonstrat o bună valoare predictivă atât pentru mortalitate, cât și pentru re-spitalizare. În plus, analiza componentelor scorului a arătat că venele renale și venele suprahepatice oferă cea mai mare valoare prognostică individuală. Persistența modificărilor Doppler la nivelul venelor renale s-a asociat cu un risc crescut de mortalitate și re-spitalizare, în concordanță cu date recente din literatură [124,125]. Vena portă și vena cavă inferioară au avut o valoare predictivă bună pentru re-spitalizare, dar nu și pentru mortalitate.

Parametrii clinici tradiționali, precum vârsta, greutatea sau tensiunea arterială, s-au corelat parțial cu mortalitatea, însă nu au rămas predictori independenți în analiza multivariată. De asemenea, parametrii biologici (NT-proBNP, creatinina) și ecocardiografici (FEVS, E/e', TAPSE) nu au oferit valoare predictivă suplimentară în modelele statistice. Singurul predictor independent pentru re-spitalizare identificat a fost scorul VExUS la externare.

În concluzie, acest studiu a demonstrat că evaluarea imagistică a congestiei venoase prin scorul VExUS este un instrument valoros pentru stratificarea riscului postexternare la pacienții cu ICAD. Congestia subclinică, identificată ecografic, are un impact prognostic comparabil cu cel al congestiei manifeste, susținând includerea evaluării sistematice a VExUS în decizia de externare și în strategiile de urmărire post-spitalizare.

Concluziile studiului III

Congestia subclinică evaluată imagistic prin scorul VExUS la externare s-a asociat cu prognostic nefavorabil, atât în ceea ce privește mortalitatea în timpul spitalizării, cât și mortalitatea la 6 luni și riscul de re-spitalizare. Evaluarea imagistică a congestiei s-a dovedit esențială în identificarea pacienților la risc.

Severitatea congestiei sistemice, evaluată ecografic prin scorul VExUS, a avut o valoare predictivă clară asupra evoluției clinice. Persistența sau agravarea congestiei la externare s-a asociat cu risc crescut de evenimente, în timp ce absența congestiei imagistice a definit un grup cu prognostic favorabil.

Dintre componentele scorului VExUS, cele mai utile în evaluarea prognosticului au fost venele renale și venele suprahepatice. Acestea s-au corelat cu mortalitatea la 6 luni și pot fi utilizate individual pentru a identifica pacienții cu risc crescut. Evaluarea venei porte și a venei cave inferioare a avut de asemenea utilitate, în special pentru estimarea riscului de re-spitalizare.

Anumiți predictori clinici precum vârsta, statusul ponderal, tensiunea arterială la internare și alura ventriculară au fost asociați cu mortalitatea, dar nu au avut valoare predictivă independentă în modelele finale.

Parametrii biologici analizați, inclusiv NT-proBNP și funcția renală, nu au fost predictori independenți ai mortalității sau re-spitalizării. Deși pot contribui la evaluarea generală, aceștia nu au înlocuit valoarea scorului VExUS.

Parametrii ecocardiografici convenționali nu au demonstrat valoare predictivă pentru evenimentele studiate. Evaluarea Doppler a congestiei sistemice a oferit informații

suplimentare față de ecocardiografia standard, susținând utilitatea integrării acesteia în evaluarea de dinainte de externare.

CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

I. Concluziile tezei de doctorat

Teza de doctorat și-a propus să evalueze valoarea prognostică a congestiei venoase sistemice la pacienții cu insuficiență cardiacă acut decompensată, prin integrarea evaluării clinice, biologice și imagistice. Cele trei studii incluse au urmărit, în mod etapizat, să răspundă obiectivelor formulate inițial, prin evaluarea răspunsului terapeutic, a statusului de congestie reziduală și a valorii predictive asupra mortalității și re-spitalizării.

Studiul 1 a demonstrat că markerii biologici dinamici, în special scăderea NT-proBNP $\geq 30\%$, oferă o estimare mai fidelă a decongestiei decât scăderea în greutate. Congestia clinică persistentă la externare s-a asociat cu un profil biologic și de comorbidități mai severe. De asemenea, s-a evidențiat faptul că la pacienții cu boală cronică de rinichi sau anemie terapia diuretică a fost mai puțin eficientă, aspect relevant pentru necesitatea individualizării tratamentului. Parametrii biologici, deși utili, nu au fost suficienți pentru a evalua complet răspunsul terapeutic.

Studiul 2 a confirmat că scorul VExUS, efectuat la externare, reflectă congestia sistemică reziduală și are corelații directe cu parametrii ecografici și biologici, în special NT-proBNP. Evaluarea componentelor individuale a arătat că venele suprahepatice și venele renale oferă informații valoroase în identificarea pacienților cu risc de congestie persistentă. Totodată, s-a demonstrat că PAPs și parametrii de funcție ventriculară dreaptă au utilitate crescută atunci când sunt interpretați în contextul scorului VExUS.

Studiul 3 a evidențiat faptul că scorul VExUS la externare este un predictor semnificativ pentru mortalitatea intraspitalicească, mortalitatea la 6 luni și riscul de re-spitalizare. Persistența sau agravarea congestiei imagistice s-a asociat cu evoluții clinice nefavorabile, iar scorul VExUS s-a dovedit superior parametrilor clinici, biologici și ecocardiografici tradiționali. Stratificarea pacienților în patru subgrupuri, bazată pe asocierea dintre statusul clinic și scorul imagistic, a permis o interpretare mai nuanțată a riscului pe termen scurt și mediu.

Diferențierea dintre subgrupurile A1 (fără congestie clinică și fără congestie imagistică) și A2 (fără congestie clinică, dar cu congestie imagistică persistentă) a avut cea mai mare valoare. Spre deosebire de grupurile B, în care impactul prognostic negativ al persistenței congestiei era previzibil, subgrupul A2 a demonstrat o mortalitate precoce semnificativă, în lipsa semnelor clinice de congestie. Această observație susține importanța

evaluării imagistice la externare pentru identificarea congestiei subclinice, cu implicații majore în stratificarea riscului și ghidarea deciziilor terapeutice.

Avantaje și dezavantaje tehnico-economice: Scorul VExUS este o metodă non-invazivă, repetabilă și aplicabilă la patul pacientului, fără costuri suplimentare majore față de ecografia standard. Componentele sale permit o apreciere obiectivă a congestiei, depășind limitele evaluării clinice subiective. În practică, utilizarea scorului oferă un avantaj în monitorizarea personalizată și în decizia de externare. Totuși, aplicarea completă necesită experiență ecografică, echipamente cu funcție Doppler și o perioadă de instruire. Dintre toate componentele, vena portă s-a remarcat prin accesibilitate și reproductibilitate mai mare, cu potențial de utilizare în screeningul congestiei subclinice chiar și de către operatori cu experiență ecografică limitată.

Probleme nerezolvate: Studiile au fost realizate într-un singur centru, cu un număr relativ redus de pacienți. Mortalitatea a fost evaluată global, fără a identifica cauzele cardiovasculare. Nu s-au efectuat măsurători invazive de cateterism și nu s-a putut evalua independent relația dintre scorul VExUS și dimensiunea VCI, care face parte din algoritmul scorului. De asemenea, nu a fost analizată influența congestiei asupra inițierii și titrării terapiei neurohormonale, un aspect important în strategia terapeutică a ICAD. Studiul ar fi putut fi completat cu evaluarea congestiei pulmonare, atât tisulare, cât și interstițiale prin ecografie pulmonară.

Direcții viitoare: Este necesară validarea scorului VExUS în studii multicentrice, pe loturi mai mari și cu urmărire pe termen lung. Aplicarea scorului VExUS ar putea fi integrată în algoritmi de externare și în decizia terapeutică personalizată. Se pot testa intervenții ghidate de congestia imagistică (ex. prelungirea terapiei diuretice, monitorizare ambulatorie ecografică) și combinația cu tehnologii avansate de monitorizare (CardioMEMS, HeartLogic).

Alte direcții includ standardizarea antrenării operatorilor pentru evaluarea componentelor VExUS cu curba de învățare redusă, extinderea scorului cu parametri suplimentari (ex. vena femorală) și corelarea cu scoruri clinice de risc.

II. Contribuții personale

1. Realizarea a trei studii prospective pe pacienți internați cu ICAD, cu evaluare comparativă între internare și externare folosind parametri clinici, biologici și imagistici.
2. Aplicarea scorului VExUS complet și standardizat în practica clinică, cu evaluarea acestuia la externare pentru estimarea congestiei sistemice reziduale.

3. Compararea subgrupurilor A1 și A2 evidențiază un aspect central al analizei prognostice. Deși pacienții din ambele subgrupuri nu prezentau semne clinice de congestie la externare, scorul VExUS a identificat congestie venoasă sistemică persistentă în subgrupul A2. Această diferență s-a asociat cu un risc crescut de mortalitate precoce, predominant în primele 40 de zile și cu o rată semnificativ mai mare de re-spitalizare la 90 de zile, comparativ cu subgrupul A1. Astfel, congestia subclinică detectată imagistic a demonstrat o valoare predictivă importantă, în absența manifestărilor clinice. Rezultatele susțin necesitatea integrării evaluării imagistice sistematice înainte de externare, pentru a identifica pacienții cu risc crescut, care nu pot fi recunoscuți pe baza examenului clinic.
4. Un rezultat important al studiului este lipsa valorii predictive a fracției de ejeție a ventriculului stâng asupra evoluției clinice pe termen scurt și mediu. Analizele efectuate nu au arătat diferențe semnificative în funcție de FEVS între pacienții cu și fără evenimente (mortalitate sau re-spitalizare), iar FEVS nu a fost un predictor independent în modelele multivariate. Acest lucru susține observația conform căreia, în contextul ICAD, gradul de congestie venoasă sistemică — și nu severitatea disfuncției sistolice stângi — este determinant pentru prognosticul imediat. Evaluarea congestiei prin metode imagistice directe, precum scorul VExUS, oferă astfel o valoare prognostică superioară față de parametrii ecocardiografici tradiționali.
5. Identificarea componentelor scorului VExUS cu cea mai bună valoare predictivă: venele suprahepatice pentru mortalitate și venele renale și vena portă pentru re-spitalizare.
6. Demonstrarea superiorității scorului VExUS în predicția mortalității și re-spitalizării, comparativ cu parametrii biologici (NT-proBNP, creatinină) și ecocardiografici standard (FEVS, TAPSE).
7. Integrarea NT-proBNP, hemoglobinei și hematocritului în evaluarea dinamică a decongestiei, în corelație cu scorul VExUS.
8. Propunerea utilizării venei porte ca instrument de screening imagistic pentru congestia sistemică, datorită curbei de învățare reduse și accesibilității crescute.
9. Formularea unor recomandări de cercetare pentru integrarea scorului VExUS în algoritmi de externare și pentru utilizarea sa în combinație cu tehnologii implantabile de monitorizare.

10. Elaborarea unei propuneri de structură pentru evaluarea stratificată a pacienților în subgrupuri clinico-imagistice la externare, cu aplicabilitate directă în estimarea prognosticului.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- [1] Rosano GMC, Seferovic P, Savarese G, Spoletini I, Lopatin Y, Gustafsson F, et al. Impact analysis of heart failure across European countries: an ESC-HFA position paper. *ESC Heart Fail* 2022;9:2767–78. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14076>.
- [2] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599–726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
- [3] Núñez J, de la Espriella R, Rossignol P, Voors AA, Mullens W, Metra M, et al. Congestion in heart failure: a circulating biomarker-based perspective. A review from the Biomarkers Working Group of the Heart Failure Association, European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2022;24:1751–66. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2664>.
- [4] Pandhi P, ter Maaten JM, Anker SD, Ng LL, Metra M, Samani NJ, et al. Pathophysiologic Processes and Novel Biomarkers Associated With Congestion in Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2022;10:623–32. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2022.05.013>.
- [5] Khan MS, Felker GM, Fudim M. Are We Getting Any Closer to Understanding Congestion? *JACC Heart Fail* 2022;10:633–6. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2022.06.008>.
- [6] Pellicori P, Platz E, Dauw J, ter Maaten JM, Martens P, Pivetta E, et al. Ultrasound imaging of congestion in heart failure: examinations beyond the heart. *Eur J Heart Fail* 2021;23:703–12. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2032>.
- [7] Verbrugge FH, Guazzi M, Testani JM, Borlaug BA. Altered Hemodynamics and End-Organ Damage in Heart Failure. *Circulation* 2020;142:998–1012. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045409>.
- [8] Pugliese NR, Mazzola M, Bandini G, Barbieri G, Spinelli S, De Biase N, et al. Prognostic Role of Sonographic Decongestion in Patients with Acute Heart Failure with Reduced and Preserved Ejection Fraction: A Multicentre Study. *J Clin Med* 2023;12. <https://doi.org/10.3390/jcm12030773>.
- [9] Ilieșiu AM, Hodorogea AS, Balahura AM, Bădilă E. Non-Invasive Assessment of Congestion by Cardiovascular and Pulmonary Ultrasound and Biomarkers in Heart Failure. *Diagnostics* 2022;12. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12040962>.
- [10] Girerd N, Seronde M-F, Coiro S, Chouihed T, Bilbault P, Braun F, et al. Integrative Assessment of Congestion in Heart Failure Throughout the Patient Journey. *JACC Heart Fail* 2018;6:273–85. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.09.023>.
- [11] Girerd N, Seronde MF, Coiro S, Chouihed T, Bilbault P, Braun F, et al. Integrative Assessment of Congestion in Heart Failure Throughout the Patient Journey. *JACC Heart Fail* 2018;6:273–85. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.09.023>.
- [12] Bozkurt B. Targets for Success in Treatment of Patients Hospitalized for Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2022;10:782–4. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2022.09.001>.
- [13] Núñez J, de la Espriella R, Rossignol P, Voors AA, Mullens W, Metra M, et al. Congestion in heart failure: a circulating biomarker-based perspective. A review from the Biomarkers

Working Group of the Heart Failure Association, European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2022;24:1751–66. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2664>.

- [14] Boorsma EM, Ter Maaten JM, Damman K, Dinh W, Gustafsson F, Goldsmith S, et al. Congestion in heart failure: a contemporary look at physiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:641–55. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0379-7>.
- [15] Soloveva A, Fudim M. A Contemporary Picture of Congestion in Heart Failure: from Dropsy Impression to Multifaceted Reality. *J Cardiovasc Transl Res* 2020;13:507–8. <https://doi.org/10.1007/s12265-020-10012-9>.
- [16] Thibodeau JT, Drazner MH. The Role of the Clinical Examination in Patients With Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2018;6:543–51. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.04.005>.
- [17] Ibrahim NE, Januzzi JL. Established and Emerging Roles of Biomarkers in Heart Failure. *Circ Res* 2018;123:614–29. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312706>.
- [18] Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail* 2019;21:715–31. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1494>.
- [19] Harjola V-P, Parissis J, Brunner-La Rocca H-P, Čelutkienė J, Chioncel O, Collins SP, et al. Comprehensive in-hospital monitoring in acute heart failure: applications for clinical practice and future directions for research. A statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2018;20:1081–99. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1204>.
- [20] Van Aelst LNL, Arrigo M, Placido R, Akiyama E, Girerd N, Zannad F, et al. Acutely decompensated heart failure with preserved and reduced ejection fraction present with comparable haemodynamic congestion. *Eur J Heart Fail* 2018;20:738–47. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1050>.
- [21] Borlaug BA, Sharma K, Shah SJ, Ho JE. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: JACC Scientific Statement. *J Am Coll Cardiol* 2023;81:1810–34. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.01.049>.
- [22] Kapłon-Cieślicka A, Benson L, Chioncel O, Crespo-Leiro MG, Coats AJS, Anker SD, et al. A comprehensive characterization of acute heart failure with preserved versus mildly reduced versus reduced ejection fraction – insights from the ESC-HFA EORP Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2022;24:335–50. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2408>.
- [23] Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:1321–60. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew082>.
- [24] Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: An

expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:1301–10. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex244>.

- [25] Zamfirescu MB, Ghilencea LN, Popescu MR, Bejan GC, Maher SM, Popescu AC, et al. The e/e' ratio—role in risk stratification of acute heart failure with preserved ejection fraction. *Medicina (Lithuania)* 2021;57. <https://doi.org/10.3390/medicina57040375>.
- [26] Boe E, Smiseth OA. Left atrial strain imaging: ready for clinical implementation in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022;23:1169–70. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeac059>.
- [27] Pastore MC, Mandoli GE, Stefanini A, Ghionzoli N, Carrucola C, De Carli G, et al. Prediction of congestive state in acute and chronic heart failure: The association between NT-proBNP and left atrial strain and its prognostic value. *Int J Cardiol* 2023;371:266–72. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.08.056>.
- [28] Badano LP, Kolas TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T, et al. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: A consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:591–600. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev042>.
- [29] Armstrong WF, Ryan T. Feigenbaum's Echocardiography. 8th Ed. 2018.
- [30] Naseem M, Alkassas A, Alaarag A. Tricuspid annular plane systolic excursion/pulmonary arterial systolic pressure ratio as a predictor of in-hospital mortality for acute heart failure. *BMC Cardiovasc Disord* 2022;22. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02857-6>.
- [31] Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233–71. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014>.
- [32] Soliman-Aboumarie H, Denault AY. How to assess systemic venous congestion with point of care ultrasound. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2023;24:177–80. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeac239>.
- [33] Anastasiou V, Peteinidou E, Moysidis D V., Daïos S, Gogos C, Liatsos AC, et al. Multiorgan Congestion Assessment by Venous Excess Ultrasound Score in Acute Heart Failure. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2024;37:923–33. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2024.05.011>.
- [34] Longino A, Martin K, Leyba K, Siegel G, Gill E, Douglas IS, et al. Correlation between the VExUS score and right atrial pressure: a pilot prospective observational study. *Crit Care* 2023;27:205. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04471-0>.
- [35] Martin KC, Gill EA, Douglas IJ, Longino AA. Evaluation of a modified venous excess ultrasound (VExUS) protocol for estimation of venous congestion: a cohort study. *Ultrasound J* 2025;17:7. <https://doi.org/10.1186/s13089-025-00411-x>.

- [36] Deschamps J, Denault A, Galarza L, Rola P, Ledoux-Hutchinson L, Huard K, et al. Venous Doppler to Assess Congestion: A Comprehensive Review of Current Evidence and Nomenclature. *Ultrasound Med Biol* 2023;49:3–17. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2022.07.011>.
- [37] Beaubien-Souligny W, Rola P, Haycock K, Bouchard J, Lamarche Y, Spiegel R, et al. Quantifying systemic congestion with Point-Of-Care ultrasound: development of the venous excess ultrasound grading system. *Ultrasound Journal* 2020;12. <https://doi.org/10.1186/s13089-020-00163-w>.
- [38] Husain-Syed F, Singam NS V., Viehman JK, Vaughan L, Bauer P, Gall H, et al. Changes in Doppler-Derived Kidney Venous Flow and Adverse Cardiorenal Outcomes in Patients With Heart Failure. *J Am Heart Assoc* 2023;12. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.030145>.
- [39] Koratala A, Reisinger N. Venous Excess Doppler Ultrasound for the Nephrologist: Pearls and Pitfalls. *Kidney Med* 2022;4. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2022.100482>.
- [40] **Grigore M**, Grigore A-M, Constantin T-V, Jinga V, Ilieșiu A-M. The Benefit and Harm of an Implantable Cardiac Defibrillator in a Patient with Heart Failure: A Case Report and Literature Review. *Reports* 2025;8:30. <https://doi.org/10.3390/reports8010030>.
- [41] Seko Y, Kato T, Morimoto T, Yaku H, Inuzuka Y, Tamaki Y, et al. Weight loss during follow-up in patients with acute heart failure: From the KCHF registry. *PLoS One* 2023;18:e0287637. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0287637>.
- [42] Metra M, Davison B, Bettari L, Sun H, Edwards C, Lazzarini V, et al. Is Worsening Renal Function an Ominous Prognostic Sign in Patients With Acute Heart Failure? *Circ Heart Fail* 2012;5:54–62. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.963413>.
- [43] Lu DY, Cheng HM, Cheng YL, Hsu PF, Huang WM, Guo CY, et al. Hyponatremia and worsening sodium levels are associated with long-term outcome in patients hospitalized for acute heart failure. *J Am Heart Assoc* 2015;5. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002668>.
- [44] **Grigore M**, Nicolae C, Grigore AM, Balahura AM, Păun N, Uscoiu G, et al. Contemporary Perspectives on Congestion in Heart Failure: Bridging Classic Signs with Evolving Diagnostic and Therapeutic Strategies. *Diagnostics* 2025;15. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15091083>.
- [45] Turrini F, Galassi M, Sacchi A, Ricco' B, Chester J, Famiglietti E, et al. Intrarenal Venous Doppler as a novel marker for optimal decongestion, patient management, and prognosis in Acute Decompensated Heart Failure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2023;12:673–81. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuad073>.
- [46] **Grigore M**, Grigore A-M, Ilieșiu A-M. Portal Vein Pulsatility: A Valuable Approach for Monitoring Venous Congestion and Prognostic Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure. *Diagnostics* 2024;14:2029. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14182029>.