

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ**

TEZĂ DE DOCTORAT

TEMA:

**MODIFICĂRILE HEMATOLOGICE DIN INSUFICIENȚA
CARDIACĂ**

-REZUMAT-

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:

PROF. UNIV. DR. CÂRSTEA DOINA

STUDENT-DOCTORAND:

PRUNESCU MIRELA (ZAHARIE)

CRAIOVA

2018

CUPRINS

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

CAPITOLUL 1 - MODIFICĂRI ALE SERIEI ERITROCITARE ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ	2
1.1 ANEMIA ȘI INSUFICIENȚA CARDIACĂ	2
1.2 ERITROCITOZA ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ	2
CAPITOLUL 2 - INTERRELAȚIA LEUCOCITE – INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ	2
CAPITOLUL 3 - MODIFICĂRI ALE SERIEI TROMBOCITARE ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ	3

STUDIUL PERSONAL

CAPITOLUL 4 - MATERIAL ȘI METODĂ	3
CAPITOLUL 5 – STUDIUL I - PREVALENȚA MODIFICĂRILOR HEMATOLOGICE LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ	4
5.1 Scopul și obiectivele studiului I	4
5.2 Rezultate	4
5.2.1 Datele generale ale lotului studiat	4
5.2.2 Prevalența modificărilor seriei eritrocitare	4
5.2.3 Prevalența modificărilor seriei leucocitare	5
5.2.4 Prevalența modificărilor seriei trombocitare	6
5.2.5 Prezența anemiei	6
5.2.6 Tipurile morfologice ale anemiei	7
5.3 Discuții	7
CAPITOLUL 6 – STUDIUL II – IMPACTUL MODIFICĂRILOR HEMATOLOGICE ASUPRA PROGNOȘTICULUI PACIENȚILOR CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ	7
6.1 Scopul și obiectivele studiului II	7
6.2 Rezultate	8
6.3.1 Analiza respitalizării la 1 an	8
6.3.2 Analiza mortalității la 3 ani	8
6.3 Discuții	8
CAPITOLUL 7 – CONCLUZIILE FINALE ALE TEZEI	8
LIMITELE STUDIULUI	9
PERSPECTIVE	9
BIBLIOGRAFIE	10

Cuvinte cheie: insuficiență cardiacă, parametri hematologici, anemie

STADIUL ACTUAL AL CUNOĂȘTERII

CAPITOLUL 1 - MODIFICĂRI ALE SERIEI ERITROCITARE ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ

1.1 ANEMIA ȘI INSUFICIENȚA CARDIACĂ

Anemia este o comorbiditate hematologică din ce în ce mai studiată în ultimii ani. Până în prezent nu se cunosc cu exactitate cauzele anemiei la pacienții cu insuficiență cardiacă (IC) și nici mecanismele prin care anemia agravează IC. Deși nu a fost definită o relație cauzală clară între IC și anemie, există multiple mecanisme ale căror interațiuni complexe pot contribui la apariția anemiei: disfuncția renală cronică, producția deficitară de eritropoietină, deficiențele nutriționale, inflamația din bolile cronice, malnutriția datorată IC cronice, disfuncția măduvei hematogene, activarea neurohormonală, hemodiluția și secundar tratamentului medicamentos [1]. Răspunsul hemodinamic compensator indus de prezența anemiei poate contribui la agravarea insuficienței cardiace pe de o parte și pe de altă parte la scăderea suplimentară a hemoglobinei (Hb), închizând astfel un cerc vicios.

1.2 ERITROCITOZA ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ

Creșterea numărului de eritrocite crește capacitatea sângelui de a transporta oxigenul, dar la valori mari ale hematocritului poate să crească riscul de evenimente trombotice prin creșterea vâscozității sângelui și poate interveni în procesul de remodelare și apoptoză cardiacă în IC prin activarea leucocitelor și a producției de citokine proinflamatorii induse de fierul (Fe^{2+}) din structura hemoglobinei [2].

CAPITOLUL 2

INTERRELAȚIA LEUCOCITE - INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ

Rolul inflamației cronice în apariția IC a fost demonstrat în mai multe studii clinice, procesul inflamator având un rol important în apariția IC în special la bărbați [3,4]. Creșterea producției de citokine proinflamatorii din monocitele circulante și activarea sistemului imun pot reduce direct numărul de limfocite [5] și crește stresul oxidativ la nivelul neutrofilelor, limfocitelor și mai ales la nivelul monocitelor circulante în IC decompensată [6,7]. În plus, în IC există o disfuncție intrinsecă a măduvei hematogene caracterizată prin reducerea diferențierii celulei stem hematopoietice în celule progenitoare eritroide și mieloidă în proporții similare [8].

CAPITOLUL 3

MODIFICĂRI ALE SERIEI TROMBOCITARE ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ

În IC au fost observate mai multe modificări morfologice și funcționale ale trombocitelor: reducerea duratei de viață a trombocitelor, creșterea volumului plachetar mediu și creșterea activării și reactivității plachetare ^[9, 10]. De asemenea, stările inflamatorii se asociază cu trombocitoză reactivă, iar prezența complexelor leucocit-trombocit ar putea fi o legătură fiziopatologică dintre tromboză și inflamație ^[11, 12]. Anemia prin deficit de fier poate determina apariția trombocitozei reactive în 13-50% din cazuri ^[13, 14] și crește stresul oxidativ crescând astfel riscul complicațiilor tromboembolice asociate cu statusul hipercoagulant din IC.

STUDIUL PERSONAL

CAPITOLUL 4 - MATERIAL ȘI METODĂ

Am realizat un studiu descriptiv-analitic, observațional, prospectiv în care au fost incluși 397 pacienți internați succesiv pentru decompensarea IC, în perioada 10.10.2010 – 30.09.2013 în Clinica de Cardiologie a Spitalului Clinic Municipal Filantropia Craiova. Toți pacienții incluși în studiu au avut vârsta peste 18 ani, IC cronică clasa funcțională NYHA III sau IV, diagnosticată cu cel puțin 1 an anterior includerii în studiu și fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) $\leq 45\%$ la evaluarea ecocardiografică. Au fost excluși pacienții cu afecțiuni acute sau cronice însoțite de modificări hematologice sau aflați sub terapii ce pot influența profilul hematologic, dietă vegetariană, sarcina, pacienții necooperanți și cei care au refuzat participarea în studiu. Toți pacienții au confirmat participarea prin semnarea unui formular de consimțământ informat.

Pacienții au fost urmăriți pe o perioadă de 3 ani de la includerea în studiul nostru. Pe parcursul desfășurării studiului au fost excluși din lotul de studiu pacienții la care a fost identificată o afecțiune menționată în criteriile de excludere.

Pentru analiza statistică a datelor am folosit modul EXCEL 2016 și SPSS 20 (Statistical Package for the Social Sciences). Am considerat semnificativă statistic o valoare a $p < 0,05$.

CAPITOLUL 5 - STUDIUL I - PREVALENȚA MODIFICĂRILOR HEMATOLOGICE LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ

5.1 SCOPUL ȘI OBIECTIVELE STUDIULUI I

Scopul cercetării a constat în identificarea unor modificări hematologice care pot fi factori de risc pentru decompensarea IC cu FEVS $\leq 45\%$.

Obiectivele studiului sunt: descrierea parametrilor hematologici ai pacienților cu insuficiență cardiacă înrolați în studiu și compararea acestora cu valorile considerate normale în rândul populației generale, sănătoasă; analiza aspectelor privind relația dintre afecțiunea cardiacă cronică decompensată, patologiiile asociate, tratamentul medicamentos și prezența modificărilor hematologice; identificarea variabilelor hematologice cu rol predictor în agravarea insuficienței cardiace.

5.2 REZULTATE

5.2.1 DATELE GENERALE ALE LOTULUI STUDIAT

Studiul analizează un lot de pacienți vârstnici (vârsta medie de $73,3 \pm 7,8$ ani), cu IC de etiologie ischemică (45%), urmată de cea valvulară (34,8%), multiple comorbidități [hipertensiune arterială primară (HTA) - 63,7%, diabet zaharat - 39,3%, bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC) - 19,1%, disfuncție renală - 49,6%, fibrilație atrială - 58,9%], un tablou clinic sever la prezentare [clasa funcțională New York Heart Association (NYHA) IV - 55%, congestie clinică - 73%], aflați în tratament la domiciliu cu medicația specifică IC adaptată la particularitățile clinice ale fiecărui pacient.

5.2.2 PREVALENȚA MODIFICĂRILOR SERIEI ERITROCITARE

Profilul eritrocitar caracteristic pacienților cu IC studiați din grupa de vârstă 45-64 ani se caracterizează prin valori semnificativ mai mici ale numărului de eritrocite, concentrația Hb și hematocritului (Ht) la bărbați precum și valori semnificativ mai mici ale volumului eritrocitar mediu (VEM) atât la femeile cât și la bărbații cu IC studiați comparativ cu populația sănătoasă de aceeași vârstă și sex. În schimb, pacienții cu IC studiați și vârstă > 64 ani au valori semnificativ mai mici ale numărului de eritrocite, Hb, Ht, comparativ cu populația sănătoasă corespondentă ca vârstă și sex. Numărul eritrocitelor, hemoglobina și hematocritul, scad progresiv și valorile VEM cresc ușor pe măsură ce pacienții cu IC înaintează în vârstă. Scăderea numărului de eritrocite, Hb și Ht o dată cu vârsta este mai accentuată la bărbații cu IC studiați comparativ cu bărbații sănătoși de aceeași vârstă. Sexul feminin este asociat cu valori

semnificativ mai mici ale numărului de eritrocite, valorilor hemoglobinei, hematocritului, VEM, hemoglobinei eritrocitare medii (HEM), concentrației hemoglobinei eritrocitare medii (CHEM) respectiv cu valorile lărgimii distribuției eritrocitare (RDW-CV) mai mari.

Istoricul de HTA și rata estimată a filtrării glomerulare (RFG) $<60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ în momentul internării se asociază cu valori semnificativ mai mici ale numărului de eritrocite, Hb și Ht, scăderea RFG fiind asociată cu scăderea proporțională a numărului de eritrocite, a Hb și Ht. Diabetul zaharat este un predictor important al valorilor mai mici ale Hb, HEM și CHEM. În grupul pacienților cu fibrilație atrială valorile RDW-CV sunt semnificativ mai mari. Prezența BPOC dar și a statusului de fumător s-au asociat cu creșterea semnificativă a numărului de eritrocite, Hb și Ht.

Clasa funcțională NYHA IV, prezența congestiei clinice, valorile tensiunii arteriale (TA) sistolice $<90\text{ mmHg}$ și FEVS $\leq 35\%$ se însoțesc de un profil eritrocitar caracterizat prin: scăderea numărului de eritrocite, a Hb, Ht, CHEM și creșterea valorilor RDW-CV.

Tratamentul cu furosemid s-a asociat cu valori mai mici ale Hb și Ht pe când administrarea de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) se asociază cu valori semnificativ mai mari ale Ht comparativ cu cei fără IECA sau blocați ai receptorilor angiotensinei (BRA) la domiciliu.

5.2.3 MODIFICĂRILE SERIEI LEUCOCITARE

Profilul leucocitar caracteristic pacienților cu IC studiați este asociat cu valori semnificativ mai mici ale numărului de leucocite și bazofile comparativ cu populația sănătoasă corespondentă ca vârstă și sex. Numărul de limfocite și cel al leucocitelor scad progresiv pe măsură ce pacienții cu IC înaintează în vârstă. Sexul feminin este asociat cu valori semnificativ mai mici ale numărului de monocite.

Prezența RFG $<60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ în momentul internării este caracterizată prin valori mai mici ale numărului de limfocite, monocite și un număr semnificativ mai mare de neutrofile. Scăderea RFG se asociază cu scăderea proporțională a numărului de limfocite. Diabetul zaharat este un predictor important al numărului mai mare de leucocite și neutrofile la pacienții cu IC severă. Valorile numărului de limfocite, eozinofile și bazofile sunt semnificativ mai mici la pacienții cu fibrilație atrială. Fumatul se însoțește de creșterea semnificativă a numărului de leucocite și monocite.

Clasa funcțională NYHA IV este însoțită de modificarea profilului leucocitar (scăderea numărului de limfocite, eozinofile și bazofile însoțite de creșterea numărului de neutrofile și menținerea în limite aproximativ similare a numărului total de leucocite), prezența congestiei sistemice se asociază cu un număr semnificativ mai mic de limfocite, valorile TAS $<90\text{ mmHg}$

se însoțesc de un număr de limfocite semnificativ mai mic și cel al monocitelor semnificativ mai mare, iar FEVS < 35% este asociată de valori semnificativ mai mici ale numărului de leucocite și limfocite.

Tratamentul cu IECA se asociază cu valori semnificativ mai mici ale numărului de leucocite și monocite iar statinele și betablocantele se asociază cu valori mai mari ale numărului de limfocite comparativ cu cei fără aceste clase de medicamente în schema de tratament. Numărul de limfocite este mai mic la pacienții cu tratament antiagregant plachetar, numărul de leucocite este mai mic sub tratament anticoagulant oral iar numărul de bazofile este mai mic la pacienții fără antiagregant plachetar sau anticoagulant oral.

5.2.4 MODIFICĂRILE SERIEI TROMBOCITARE

Deși 14,5% din pacienții studiați au avut trombocitopenia ușoară, iar pacienții cu vârsta peste 75 ani au un număr semnificativ mai mic de trombocite, totuși numărul de trombocite nu a fost influențat de prezența IC. Tratamentul cu statine se asociază cu valori semnificativ crescute ale numărului de trombocite, dar și valori mai mici ale lărgimea distribuției trombocitare (PDW), comparativ cu cei fără statine în schema de tratament, în timp ce administrarea de betablocante se asociază cu un număr semnificativ mai mare de trombocite comparativ cu pacienții fără tratament betablocant.

5.2.5 PREZENȚA ANEMIEI

Prevalența anemiei la pacienții internați pentru decompensarea IC este mare, 38,5% dintre pacienții fiind anemici și crește o dată cu înaintarea în vârstă indiferent de sex. Anemia din IC severă se asociază cu vârsta mai avansată (75,1 ani vs 72,3 ani), sexul feminin, comorbidități mai frecvente (61% din pacienții anemici au disfuncție renală) și un tablou clinic mai sever la prezentare (clasa funcțională NYHA, prezența congestiei clinice, valori mai mici ale TA sistolice) și FEVS mai mică. Anemia s-a corelat indirect cu valoarea RFG, congestia clinică, valori mai mici ale indicelui de masă corporală (IMC), colesterolului seric total, numărului de limfocite, markerii inflamatori [viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) și fibrinogen]. Prezența anemiei nu a fost influențată în mod direct de administrarea tratamentului specific IC.

Pacienții cu anemie și IC studiați au modificări ale liniei eritrocitare (reducerea semnificativă a numărului de eritrocite, hemoglobinei, hematocritului, VEM, HEM și CHEM și creșterea RDW-CV), modificări ale liniei leucocitare (scăderea semnificativă a numărului de leucocite și limfocite) dar și ale liniei trombocitare (scăderea PDW), sugerând afectarea generalizată a măduvei hematogene. Asocierea dintre anemie, un număr mai mic de limfocite,

o valoare mai mică a IMC și a colesterolului seric total poate sugera malnutriția ca fiind una din cauzele anemiei la pacienții cu IC studiați.

Predictorii anemiei sunt: sexul feminin, prezența comorbidităților (HTA, diabet zaharat), tablou clinic sever (clasa funcțională NYHA, congestie, TA sistolică), valorile IMC, colesterol seric, și tratamentul cu spironolactonă și betablocante.

5.2.6 TIPUL MORFOLOGIC AL ANEMIEI

Anemia normocromă normocitară a fost cel mai frecvent tip morfologic al anemiei (68,6%). 1 din 10 pacienți are o formă de anemie hipocromă (normocitară și microcitară) și 3,02% anemie macrocitară. Anemiile hipocrome (microcitară și normocitară) sunt mai frecvente la femei (75%) și la pacienții cu diabet zaharat (63,8%). 50% pacienți cu anemie ar putea avea deficit de fier ($RDW > 14,5\%$ asociat cu $VEM < 98\text{fl}$). Anemia din bolile cronice ar putea fi prezentă la 42,48% din pacienții cu anemie și $RDW-CV \leq 14,5\%$ și $VEM < 98\text{fl}$.

5.3 DISCUȚII

Caracteristicile demografice, clinice și imagistice ale pacienților incluși în studiul de față sunt similare cu cele descrise în literatura de specialitate pentru pacienții cu IC avansată. Modificările hematologice pot fi determinate de profilul hormonal caracteristic celor două sexe, influența insuficienței cardiace și comorbidităților asociate asupra profilului hormonal cât și de capacitatea de sinteză a măduvei hematogene și sunt similare cu datele din literatura de specialitate ^[15-27].

CAPITOLUL 6

STUDIUL II - IMPACTUL MODIFICĂRILOR HEMATOLOGICE ASUPRA PROGNOSTICULUI PACIENȚILOR CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ

6.1 SCOPUL ȘI OBIECTIVELE STUDIULUI II

Scopul cercetării a constat în identificarea modificărilor hematologice care pot fi factori prognostici pentru evoluția insuficienței cardiace cu FEVS redusă.

Pentru a analiza timpul scurs până la o nouă reinternare pentru decompensarea insuficienței cardiace sau deces, toți pacienții incluși în studiu au fost urmăriți pe o perioadă de 3 ani de la includerea în studiu. Perioada medie de urmărire a fost de $920,4 \pm 410$ zile (minim 3 zile și maxim 1460 zile).

Obiectivele studiului au fost următoarele: descrierea parametrilor demografici, clinici și paraclinici asociați cu respitalizarea și decesul la pacienții cu insuficiență cardiacă studiați

precum și identificarea parametrilor hematologici predictivi pentru riscul de respitalizare pentru agravarea IC la 1 an și riscul de deces la 3 ani.

6.2 REZULTATE

6.2.1. ANALIZA RESPITALIZĂRII LA 1 AN

Rata reinternărilor pentru decompensarea IC în primul an de la externare este de 1 la 3. Respitalizările sunt mai frecvente la femei, IC valvulară, cei cu disfuncție renală, fibrilație atrială, nefumători, în prezența unui tablou clinic mai sever al IC (clasa funcțională NYHA IV, prezența congestiei, TA sistolică < 90 mmHg), FEVS < 35%, la pacienții aflați în tratament cu ACO și cei fără tratament cu betablocante și spironolactonă.

Valorile PDW > 13% sunt predictori ai creșterii riscului de respitalizare doar în prezența valorilor mai mari ale Ht. Valorile CHEM > 33,05 g/dl sunt predictori ai scăderii riscului de respitalizare, indiferent de prezența/absența anemiei. Absența anemiei a fost asociată cu creșterea riscului de respitalizare alături de scăderea FEVS. Valoarea hematocritului are o influență individuală nesemnificativă și valorile mari ale Ht ar putea contribui la creșterea rolului predictor al PDW.

6.2.2. ANALIZA MORTALITAȚII LA 3 ANI

Un procent de 24,7% din pacienți cu IC au decedat în primii 3 ani de la includerea în studiu. Decesul a fost asociat cu prezența BPOC, fibrilației atriale, IC cu tablou clinic mai sever (clasa funcțională NYHA IV, prezența congestiei și TA sistolică < 90 mmHg), FEVS < 35%, dar și respitalizarea în antecedente. Anemia a fost mai frecventă la pacienții care au decedat (31,4%), dar nu a fost predictor al mortalității în acest studiu. Cel mai frecvent tip morfologic al anemiei întâlnit la pacienții decedați a fost anemia normocitară normocromă (65,6%).

Deși valorile CHEM, hematocritului și numărul de trombocite au fost incluse în modelul predictiv al mortalității, acești parametrii hematologici au valoare predictivă individuală mică, riscul de deces fiind mai mare doar dacă valorile mai mici ale CHEM se asociază un număr mai mic de trombocite și o valoare mai mare a Ht, similar cu scăderea FEVS.

6.3 DISCUȚII

Atât rata respitalizărilor cât și cea a deceselor sunt în concordanță cu datele din literatura de specialitate. PDW este un indice trombocitar asociat cu creșterea riscului de respitalizare similar cu rezultatele altor studii [28]. Nu există studii clinice care să fi analizat impactul valorilor CHEM asupra riscului de respitalizare la pacienții cu IC. Deși în analizele descriptive din studiul nostru, anemia a fost asociată cu un status clinic mai sever, totuși nu a fost predictor al

respitalizării așa cum s-a întâmplat în mai multe studii clinice publicate până în prezent [28-30]. Studiul de față nu a arătat existența unei corelații între Ht și numărul de zile până la respitalizare, majoritatea studiilor arătând asocierea dintre valorile mai mici ale Ht și creșterea riscului de respitalizare [31, 32].

Valorile mai mici ale CHEM sunt predictorii ai mortalității în studiul de față, similar cu datele din literatură [33]. Deși Ht a fost inclus în modelul predictiv al mortalității totuși acesta are o valoare predictivă mult redusă spre deosebire de analizele raportate de mai multe studii clinice care au demonstrat rolul predictor semnificativ pentru mortalitate al Ht [31, 32]. În studiul nostru numărul de trombocite are o influență asupra supraviețuirii foarte mică, date din literatura de specialitate arătând că un număr mai mic de trombocite a fost asociat cu creșterea mortalității la pacienții cu FEVS<40% [34].

CAPITOLUL 7

CONCLUZIILE FINALE ALE TEZEI

1. Profilul hematologic caracteristic pacienților cu IC studiați se caracterizează prin valori semnificativ mai mici ale numărului de eritrocite, hemoglobinei, hematocritului, numărului de leucocite și bazofile comparativ cu populația sănătoasă corespondentă ca vârstă și sex.
2. Scăderea numărului de eritrocite, Hb și Ht o dată cu înaintarea în vârstă este mai accentuată la bărbații cu IC studiați, comparativ cu bărbații sănătoși de aceeași vârstă, similar cu rezultatele altor studii.
3. Scăderea RFG se asociază cu scăderea proporțională a numărului de eritrocite, a hemoglobinei și hematocritului și a numărului de limfocite.
4. Diabetul zaharat este un predictor negativ important pentru valorile mai mici ale hemoglobinei, HEM și CHEM precum și pentru numărul mai mare de leucocite și neutrofile la pacienții cu IC severă.
5. Modificările hematologice asociate cu agravarea IC se referă pe de o parte la o scădere a numărului de eritrocite, alături de ceilalți parametrii eritrocitari (Hb, Ht, HEM, CHEM) ce confirmă anemia, precum și prezența limfopeniei, iar pe de altă parte se constată valori mai mari ale RDW-CV, rezultate concordante cu datele din literatură.
6. Tratatamentul cu furosemid s-a asociat cu valori mai mici ale hemoglobinei și hematocritului, similar cu rezultatele altor studii.

7. Prevalența anemiei la pacienții internați pentru decompensarea IC este 38,5% ce mai frecventă fiind anemia normocromă normocitară (68,6% din anemii), similar cu rezultatele altor studii.
8. Anemia din IC se asociază cu vârsta mai avansată, sexul feminin, comorbidități mai frecvente și un grad mai mare de severitate a insuficienței cardiace (clasa funcțională NYHA, prezența congestiei clinice și valorile mai mici ale TA sistolice), FEVS mai mică, similar cu alte studii.
9. Valorile PDW >13% sunt predictori pozitivi ai riscului de respitalizare doar în prezența valorilor mai mari ale Ht în timp ce valorile ale CHEM >33,05 g/dl sunt predictori negativi ai riscului de respitalizare, indiferent de prezența/absența anemiei.
10. Atât CHEM cât și Ht și numărul de trombocite sunt predictori foarte slabi ai mortalității.

LIMITELE STUDIULUI

Cu toate că studiul de față realizează o analiză integrativă a tuturor liniilor celulare hematologice (eritocitară, leucocitară și trombocitară), afectarea unui parametru hematologic putând influența și alți parametri ai hemoleucogramei, există câteva neajunsuri legate de următoarele aspecte:

- nu am avut informații privind sideremia, feritina serică, saturația transferinei, vitamina B12, folatemia, nivelul eritropoietinei serice sau a markerilor inflamatorii precum PCR, citokinele proinflamatorii (TNF- α , IL-1, IL-6) sau măsurarea directă a volumului plasmatic sau a masei eritrocitare așa că nu am putut diferenția etiologia anemiei și identifica deficitul subclinic de fier,
- evaluarea parametrilor hematologici a fost făcută o singură dată, la momentul includerii în studiu astfel încât nu putem face comentarii privind importanța modificării în timp a acestora,
- este un studiu unicentric și deși a cuprins un număr important de pacienți cu IC severă totuși acesta a fost relativ redus comparativ cu unele studii clinice citate mai sus, aceste aspecte putând fi surse de eroare în interpretarea rezultatelor.

PERSPECTIVE

Rezultatele studiului actual ar putea fi în viitor susținute de studii multicentrice sau/și registre regionale sau un registru național, care să includă mai mulți pacienți și cu caracter prospectiv pentru o caracterizare mai bună a profilului hematologic al pacienților cu IC din regiunea Olteniei sau/și din România, similar cu registrele de IC din lume.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Felker GM, Kirkwood F. Adams, Wendy A. Gattis, Christopher M. O'Connor, Anemia as a Risk Factor and Therapeutic Target in Heart Failure, *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;44:959-966.
2. Cabrales P, Han G, Nacharaju P, Friedman AJ, Friedman JM. Reversal of hemoglobin-induced vasoconstriction with sustained release of nitric oxide. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;300:H49--H56.
3. Engström G, Melander O, Hedblad B, Leukocyte Count and Incidence of Hospitalizations Due to Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2009;2:217-222.
4. Pfister R, Sharp SJ, Luben R, Wareham NJ, Khaw KT. Differential white blood cell count and incident heart failure in men and women in the EPIC-Norfolk study. *Eur Heart J.* 2012;33(4):523-30.
5. von Haehling S, Schefold JC, Jankowska E, Doehner W, Springer J, Strohschein K, Genth-Zotz S, Volk HD, Poole-Wilson P, Anker SD. Leukocyte redistribution: effects of beta blockers in patients with chronic heart failure. *PLoS ONE.* 2009;4:e6411.
6. Ijsselmuiden AJ, Musters RJ, de Ruiter G, et al. Circulating white blood cells and platelets amplify oxidative stress in heart failure. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008; 5: 811-820.
7. Kong CW, Hsu TG, Lu FJ, Chan WL, Tsai K. Leukocyte mitochondria depolarization and apoptosis in advanced heart failure: clinical correlations and effect of therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38: 1693-1700.
8. Westenbrink BD, Voors AA, de Boer RA, Schuringa JJ, Klinkenberg T, van der Harst P, Vellenga E, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH. Bone marrow dysfunction in chronic heart failure patients. *European Journal of Heart Failure* 2010; 12:676–684.
9. O'Connor C.M., Gurbel P.A., Serebruany V.L. Usefulness of soluble and surface bound P-selectin in detecting heightened platelet activity in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999;83:1345–1349.
10. Serebruany V., McKenzie M., Meister A., et al. Whole blood impedance aggregometry for the assessment of platelet function in patients with congestive heart failure (EPCOT Trial). *Eur J Heart Fail* 2002;4:461–467.
11. Passacquale G, Vamadevan P, Pereira L, Hamid C, Corrigan V, Ferro A. Monocyte-platelet interaction induces a proinflammatory phenotype in circulating monocytes. *PloS One.* 2011;6(10): e25595.

12. da Costa Martins PA, van Gils JM, Mol A, Hordijk PL, Zwaginga JJ. Platelet binding to monocytes increases the adhesive properties of monocytes by up-regulating the expression and functionality of beta1 and beta2 integrins. *JLeukocBiol.*2006;79(3):499-507.
13. Kawasaki K, Yamamoto T, Shirafuji N, Oka Y. Increased Levels of Thrombopoietin and IPF in Patients with Iron Deficiency Anemia. *Blood* 2014 124:5018.
14. Soto AF, Ford P, Mastoris J, Thrombocytosis in Iron Deficiency Anemia: What the Primary Care Physician Needs To Know. *Blood* 2006 108:3723.
15. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975.
16. Bui AL., Horwich TB., Fonarow GC., Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nature Reviews Cardiology* 2011;8:30–41
17. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS et al. American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A report from the American Heart Association. *Circulation.* 2016;133:e38–e360.
18. Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM, Stough WG, Gheorghiu M, Greenberg BH, O'Connor CM, Sun JL, Yancy CW, Young JB; OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinator. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *J Am Coll Cardiol.* 2008;29;52(5):347-56.
19. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, Berkowitz RL, Galvao M, Horton DP; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J.* 2005;149(2):209-16.
20. Sato N, Kajimoto K, Asai K, Mizuno M, Minami Y, Nagashima M, Murai K, Muanakata R, Yumino D, Meguro T, Kawana M, Nejima J, Satoh T, Mizuno K, Tanaka K, Kasanuki H, Takano T; ATTEND Investigators. Acute decompensated heart failure syndromes (ATTEND) registry. A prospective observational multicenter cohort study: rationale, design, and preliminary data. *Am Heart J.* 2010;159(6):949-955.

21. Sánchez-Torrijos J, Gudín-Uriel M, Nadal-Barangé M, Jacas-Osborn V, Trigo-Bautista A, Giménez-Alcalá M, Payá-Serrano R, Ridocci-Soriano F. Prognostic value of discharge hemoglobin level in patients hospitalized for acute heart failure. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(12):1276-82.
22. Latado AL, Passos LC, Braga JC, Santos A, Guedes R, Moura SS, Almeida D. Predictors of in-hospital lethality in patients with advanced heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(2):185-92.
23. Poudel CM, Poudel RR, Jha SC and Sayami. Severe Anaemia as A Predictor of Mortality in Heart Failure Patient. *Severe Anaemia as A Predictor of Mortality in Heart Failure Patient. Journal of Institute of Medicine*. 2014;36:1, 97-101.
24. Cavalini WLP, Ceulemans N , Correa RB, Padoani PW, Delfrate EFG , Maluf EMCP. Prevalence of Anemia in Patients with Heart Failure. *International Journal of Cardiovascular Sciences*. 2016;29(1):6-12.
25. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics—2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008;117:e25–146.
26. Hsich EM, Piña IL. Heart failure in women: a need for prospective data. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(6):491-8.
27. Löfman I, Szummer K, Hagerman I, Dahlström U, Lund LH, Jernberg T. Prevalence and prognostic impact of kidney disease on heart failure patients. *Open Heart*. 2016 Jan 18;3(1):e000324.
28. Witt B.J., Gami A.S., Ballman K.V., et al. The incidence of ischemic stroke in chronic heart failure: a meta-analysis. *J Card Fail* 2007;13:489–496.
29. Anand I, McMurray JJV, Whitmore J, et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation* 2004;110:149 –54.
30. Mentz RJ, Greene SJ, Ambrosy AP, Vaduganathan M, Subacius HP, Swedberg K, Maggioni AP, Nodari S, Ponikowski P, Anker SD, Butler J, Gheorghiade M. Clinical profile and prognostic value of anemia at the time of admission and discharge among patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. *Circ Heart Fail*. 2014;7(3):401-8.
31. Kosiborod M, Smith GL, Radford MJ, Foody JM, Krumholz HM. The prognostic importance of anemia in patients with heart failure. *Am J Med*. 2003;114(2):112-9.

32. Kosiborod M, Curtis JP, Wang Y, Smith GL, Masoudi FA, Foody JM, Havranek EP, Krumholz HM. Anemia and outcomes in patients with heart failure: a study from the National Heart Care Project. *Arch Intern Med.* 2005;165(19):2237-44.
33. Hammadah M, Brennan M-L, Wu Y, Hazen SL, Tang WHW. Usefulness of Relative Hypochromia in Risk Stratification for Non-Anemic Patients with Chronic Heart Failure. *The American journal of cardiology.* 2016;117(8):1299-1304.
34. Mojadidi MK, Galeas JN, Goodman-Meza D, Eshtehardi P, Msaouel P, Kelesidis I, Zaman MO, Winoker JS, Roberts SC, Christia P, Zolty R. Thrombocytopaenia as a Prognostic Indicator in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Heart Lung Circ.* 2016;25(6):568-75.