

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

”CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

UTILITATEA INDICILOR HEMATOLOGICI

ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. DAN GHEORGHE-ANDREI

Student-doctorand:

Asist. Univ. DELCEA CATERINA

2021

Cuprins

Introducere	3
Contribuțiile Personale.....	5
1. Scop și obiective	5
1.1 Obiective principale	5
1.2 Obiective secundare	5
2. Materiale și Metode	6
2.1 Tip de studiu	6
2.2 Populație	6
2.3 Definiții	6
2.4 Parametrii evaluați	7
2.5 Analiză statistică	7
3. Rezultate	10
3.1 Descrierea lotului de studiu.....	10
3.1.1 Caracteristici demografice și clinice	10
3.1.2 Evenimente țintă	11
3.2 Caracteristicile lotului în funcție de valorile raportului neutrofile-limfocite	12
3.2.2 Caracteristicile biologice.....	12
3.2.3 Caracteristicile ecocardiografice	13
3.2.4 Evenimente țintă	13
3.3 Caracteristicile lotului în funcție de valorile raportului monocite-limfocite.....	14
3.3.1 Caracteristici clinice.....	14
3.3.2 Caracteristicile biologice.....	14
3.3.3 Caracteristicile ecocardiografice	15
3.3.4 Evenimente țintă	15
3.4 Caracteristicile lotului în funcție de valorile raportului trombocite-limfocite	16
3.4.1 Caracteristici clinice.....	16
3.4.2 Caracteristicile biologice.....	16
3.4.3 Caracteristicile ecocardiografice	17
3.4.4 Evenimente țintă	17
3.5 Mortalitatea în spital	18

3.5.1 Rapoartele hematologice – predictorii ai mortalității în spital	18
3.5.2 Mortalitatea în spital – analiza multivariată.....	19
3.5.3 Mortalitatea în spital – analiza Cox cu parametrii OPTIMIZE-HF	20
3.5.4 Mortalitatea în spital, indicii hematologici și parametrii de inflamație	21
3.6 Spitalizarea prelungită.....	22
3.6.1 Rapoartele hematologice – predictorii ai spitalizării prelungite	22
3.6.2 Spitalizarea prelungită – analiza multivariată	23
3.6.3 Spitalizarea prelungită, indicii hematologici și parametrii de inflamație.....	24
3.7 Mortalitatea pe termen lung	25
3.7.1 Rapoartele hematologice – predictorii ai mortalității pe termen lung.....	25
3.7.2 Mortalitatea pe termen lung – analiza multivariată.....	26
3.7.3 Mortalitatea pe termen lung - analiza multivariată cu parametrii I-PRESERVE.....	27
3.7.4 Mortalitatea pe termen lung – analiza multivariată cu biomarkerii de inflamație	28
4. Discuții.....	29
4.1 Caracteristicile insuficienței cardiace	30
4.2 Mortalitatea de orice cauză pe termen scurt.....	32
4.3 Durata spitalizării.....	35
4.4 Mortalitatea de orice cauză pe termen lung	36
4.5 Relația indicilor hematologici cu biomarkerii inflamatori	39
5. Concluzii și contribuții personale	42
5.1 Considerații finale	43
Bibliografie	44

Introducere

Relația intricată, bidirecțională dintre insuficiența cardiacă și inflamație este o temă de cercetare de actualitate, cu implicații importante atât în caracterizarea substratului patofiziologic, cât și în metodele de diagnostic și cuantificare a severității, precum și în estimarea prognosticului, și, nu în ultimul rând, în definirea unor direcții noi de tratament țintit[1,2].

În acest context, multipli biomarkeri s-au dovedit utili în studii experimentale precum și în practica clinică, extinzând orizontul de cercetare în această direcție. În același timp, noutatea unor parametri biologici este asociată unor costuri crescute, ceea ce reprezintă un impediment în folosirea lor uzuală.

Indicii hematologici, a căror variație este indiscutabil influențată de inflamație și de insuficiența cardiacă, au apărut în atenția cercetătorilor încă din anii 1990-2000. Inițial preocuparea a fost concentrată pe leucocite[3] și fracțiunile lor, ulterior pe rapoartele dintre ele, care au fost corelate atât cu severitatea insuficienței cardiace, cât și cu prognosticul vital[4]. Având în vedere avantajul cost-eficienței acestor biomarkeri, disponibilitatea lor pe scară largă și posibilitatea de ameliorare a uneltelor actuale de gestionare a pacienților cu insuficiență cardiacă prin stabilirea rolului lor în practica curentă, am ales această temă de cercetare pentru a defini utilitatea indicilor hematologici la această categorie de pacienți.

Multiple studii recente internaționale au cercetat corelația indicilor hematologici cu parametrii consacrați de evaluare a severității insuficienței cardiace, sau cu prognosticul pacienților pe termen scurt sau lung, însă până la acest moment o comparație a diverselor rapoarte nu a fost descrisă, pentru a-l putea alege pe cel mai fidel pentru implementarea în practică. Mai mult, niciun studiu nu a evaluat întreg spectrul clinic, structural și funcțional al insuficienței cardiace în raport cu indicii hematologici, pentru a putea identifica scenariile clinice de aplicabilitate a relației dintre aceștia. Până la momentul inițierii lucrării actuale, nu a fost încă stabilită o valoare de referință pentru rapoartele menționate. De asemenea, nu am identificat nici cercetarea rolului prognostic al acestor parametri în bilanțul supraviețuirii pe termen foarte lung.

Pornind de la premisa imperativei unei caracterizări amănunțite a relației dintre insuficiența cardiacă și indicii hematologici ușor accesibili, scopul lucrării a fost compararea utilității lor și evaluarea relației cu diversele tipuri de insuficiență cardiacă atât prin prisma severității condiției

clinice de bază cât și în perspectiva utilizării lor în predicția prognosticului vital pe termen mediu și lung.

Obiectivele de cercetare au cuprins analiza uni și multivariată a diverșilor indici hematologici stratificată în relație cu tipul de insuficiență cardiacă în funcție de forma de prezentare și fracția de ejeție, evaluarea corelațiilor cu parametrii de severitate, fenotipul clinic și încărcătura comorbidităților, precum și a puterii predictive pentru mortalitatea de orice cauză pe termen lung. De asemenea, un scop important a fost determinarea unei valori de referință pentru caracterizarea relației diverșilor indici cu restul caracteristicilor insuficienței cardiace, incluzând tabloul clinic și paraclinic inițial și prognosticul pe termen lung.

Noutatea lucrării constă în abordarea complexă a corelațiilor diverșilor indici hematologici ușor de obținut din hemograma pacienților cu insuficiență cardiacă la internare și evaluarea multifacetată a puterii lor predictive pentru supraviețuire, comparația eficienței lor și tentativa de a identifica parametrul cel mai util în practica clinică.

Implicațiile acestei cercetări sunt multidisciplinare, cu un potențial important în evaluarea uzuală a pacienților cu insuficiență cardiacă, indiferent de spectrul substratului etiologic, factorilor agravanți ai condiției de bază sau comorbidităților asociate.

Contribuțiile Personale

1. Scop și obiective

Scopul acestei lucrări este de a evalua utilitatea indicilor hematologici la pacienții cu insuficiență cardiacă (IC).

1.1 Obiective principale

- Evaluarea puterii de predicție a rapoartelor hematologice pentru mortalitatea în spital;
- Evaluarea puterii de predicție a rapoartelor hematologice pentru mortalitatea de orice cauză pe termen lung.

1.2 Obiective secundare

- Evaluarea asocierii valorilor indicilor hematologici cu parametrii caracteristici insuficienței cardiace;
- Evaluarea puterii de predicție a rapoartelor hematologice pentru spitalizarea prelungită pentru insuficiența cardiacă.

2. Materiale și Metode

2.1 Tip de studiu

Acesta este un studiu observațional, retrospectiv de tip cohortă. Protocolul de studiu este conform cu principiile etice ale Declarației de la Helsinki și a fost aprobat de Comisia de Etică a Spitalului Clinic Colentina.

2.2 Populație

Pacienți cu insuficiență cardiacă internați consecutiv în secția de Cardiologie a Spitalului Clinic Colentina București între ianuarie 2011 și decembrie 2014 au fost evaluați pentru includere în cohorta Hematological Indices in Heart Failure (HI-HF). Pentru fiecare pacient a fost inclusă doar prima internare din perioada menționată.

Criteriile de includere au cuprins disponibilitatea documentelor medicale electronice, consimțământul pacienților de a avea datele disponibile pentru proiecte de cercetare, evaluarea ecocardiografică în timpul spitalizării index și determinarea valorii NT-proBNP la internare.

Criteriile de excludere au cuprins situațiile clinice care ar fi putut modifica evoluția pacienților și care ar fi influențat valoarea raportelor hematologice: sindroamele coronariene acute, emboliile pulmonare, infecțiile, bolile sistemice/autoimune, anemia moderată/severă, bolile inflamatorii intestinale, neoplaziile active solide sau hematologice, durata de mai puțin de 6 luni de la finalizarea unui tratament oncologic, tratamentul chimio sau radioterapic la momentul internării.

2.3 Definiții

Indicii hematologici au fost calculați din numărătorile celulare determinate la internare. RNL a fost obținut prin împărțirea numărului de neutrofile la numărul de limfocite. RML a fost obținut prin împărțirea numărului de monocite la numărul de limfocite. RTL a fost obținut prin împărțirea numărului de trombocite la numărul de limfocite.

Durata prelungită a spitalizării a fost definită ca mai lungă de 7 zile. Valoarea de referință a fost stabilită folosind cvartila a patra a duratei de spitalizare a pacienților externați în viață, în concordanță cu conceptul actual privind perioada vulnerabilă a spitalizării pentru IC [5,6].

Mortalitatea de orice cauză pe termen lung a fost evaluată în iunie 2020 în sistemul informatic online SIUI al CNAS, după o urmărire medie de 96 luni. A fost disponibil doar statusul vital, așadar obiectivul pe termen lung a fost mortalitatea de orice cauză.

2.4 Parametrii evaluați

Am documentat toate datele demografice, clinice, biologice și ecocardiografice disponibile ale fiecărui pacient. Caracteristicile clinice au inclus semnele vitale, semnele și simptomele de insuficiență cardiacă la internare. Diagnosticile au fost preluate din documentele medicale electronice ale pacienților, așa cum au fost stabilite de fiecare medic curant în parte.

Profilul biologic a cuprins datele din hemogramă cu formula leucocitară completă și valorile NT-proBNP, alături de analizele uzuale. Valorile formulei leucocitare și numărările celulare hematologice au fost realizate cu un analizor Abbott Celldyn 3700. Probele de biochimie și imunologie au fost prelucrate cu un analizor Hitachi Modular. Valorile NT-proBNP au fost determinate cu kituri Roche Diagnostics Elecsys® proBNP II.

Rata de filtrare glomerulară estimată (RFG_e) a fost calculată folosind formula CKD-EPI.

Măsurătorile standard ecocardiografice transtoracice au fost realizate conform recomandărilor contemporane [7,8], folosind un sistem Philips iE33 (Philips Medical Systems, Best, Netherlands). În funcție de valoarea fracției de ejeție (FE) a ventriculului stâng pacienții au fost împărțiți în trei categorii: IC cu FE păstrată (ICFE_p), IC cu FE intermediară (ICFE_i), IC cu FE redusă (ICFE_r).

Parametrii incluși în modelul OPTIMIZE-HF [9] pentru predicția mortalității în spital a pacienților cu insuficiență cardiacă au fost utilizați în regresia multivariată Cox. Întrucât toți pacienții au fost spitalizați pentru insuficiență cardiacă, acest parametru a fost omis.

Parametrii incluși în modelul I-PRESERVE [10] pentru predicția mortalității de orice cauză pe termen lung în insuficiența cardiacă, cu excepția evaluării calității vieții și a istoricului de spitalizare pentru insuficiență cardiacă în ultimele 6 luni (parametri ce nu au fost disponibili) au fost utilizați în regresia multivariată alături de indicii hematologici.

2.5 Analiză statistică

Obiectivele primare au fost evaluarea puterii de predicție a indicilor hematologici pentru mortalitatea de orice cauză în spital și pentru mortalitatea de orice cauză pe termen lung.

Obiectivele secundare au fost evaluarea relației indicilor hematologici cu parametrii caracteristici ai insuficienței cardiace și evaluarea puterii de predicție a indicilor hematologici pentru durata prelungită a spitalizării pentru insuficiența cardiacă.

Variabilele de tip continuu au fost exprimate ca media \pm deviația standard dacă variabilele au avut distribuție normală și ca mediana și intervalul interquartile dacă au avut distribuție non-Gaussiană. Variabilele categoriale au fost exprimate ca numere absolute și procente.

Compararea variabilelor continue cu distribuție normală s-a realizat prin testul ANOVA. Compararea variabilelor continue cu distribuție non-normală s-a realizat prin testul Mann-Whitney/Wilcoxon. Testul Kruskal-Wallis a fost folosit pentru evaluarea diferențelor variabilelor continue între trei grupuri.

Testul chi-pătrat Yates corectat a fost utilizat pentru analiza asocierilor între două variabile categoriale cu câte două valori posibile fiecare. Testul chi-pătrat pentru trend a fost utilizat pentru analiza relației dintre două variabile categoriale, dintre care una având mai mult de două valori posibile.

Analiza curbei ROC a fost utilizată pentru evaluarea puterii de predicție a variabilelor continue. Compararea ariilor de sub curbă a fost realizată prin testul DeLong [11].

Limita inferioară a tertilei a treia a fost considerată de referință pentru valorile crescute ale indicilor hematologici, utilizată în analiza de predicție.

Regresia logistică multivariată prin metoda Backward conditional a fost utilizată pentru evaluarea asocierilor independente ale predictorilor pentru durata prelungită a spitalizării și mortalitatea de orice cauză pe termen lung. Analiza multivariată Cox proportional hazards prin metoda Backward conditional a fost utilizată pentru evaluarea asocierilor independente ale predictorilor pentru mortalitatea în spital, unde variabila de timp până la evenimentul index a fost disponibilă.

Toți parametrii asociați semnificativ cu evenimentele țintă în analiza univariată, cu excepția numărărilor celulare hematologice, au fost incluși în regresiiile multivariate. După identificarea predictorilor independenți regresiiile au fost recalulate incluzând, pe rând, fiecare

indice hematologic, atât ca variabilă continuă cât și ca variabilă dihotomică utilizând limita tertilei superioare. Pentru fiecare regresie, am inclus în lucrare doar ultima etapă a regresiei.

Modelele de predicție derivate din analizele multivariate, cu și fără indicii hematologici, au fost comparate în analiza ROC prin testul DeLong.

Pentru validarea externă, parametrii modelelor OPTIMIZE-HF [9] pentru mortalitatea în spital și I-PRESERVE[10] pentru mortalitatea pe termen lung au fost analizați în regresii multiple alături de indicii hematologici.

Pentru valoarea NT-proBNP am folosit transformarea logaritmică în baza 10 în analizele multivariate. Dispneea de repaus, afecțiunile cardiovasculare și comorbiditățile au fost incluse în analiza multivariată ca variabile dihotomice, în timp ce restul variabilelor au fost incluse ca variabile continue.

Baza de date a fost completată utilizând programul Microsoft Excel. Analiza statistică a fost realizată utilizând IBM SPSS Statistics versiunea 23, MedCalc Statistical Software versiunea 19.0.7 și EpiInfo versiunea 7.2.1.0. Figurile au fost realizate utilizând IBM SPSS Statistics versiunea 23, GraphPad Prism versiunea 6 și Microsoft PowerPoint.

Valoarea p mai mică de 0.05 a fost considerată semnificativă statistic.

3. Rezultate

3.1 Descrierea lotului de studiu

3.1.1 Caracteristici demografice și clinice

Lotul de studiu a inclus 1299 pacienți cu IC ce au compus cohorta HI-HF (Figura 1).

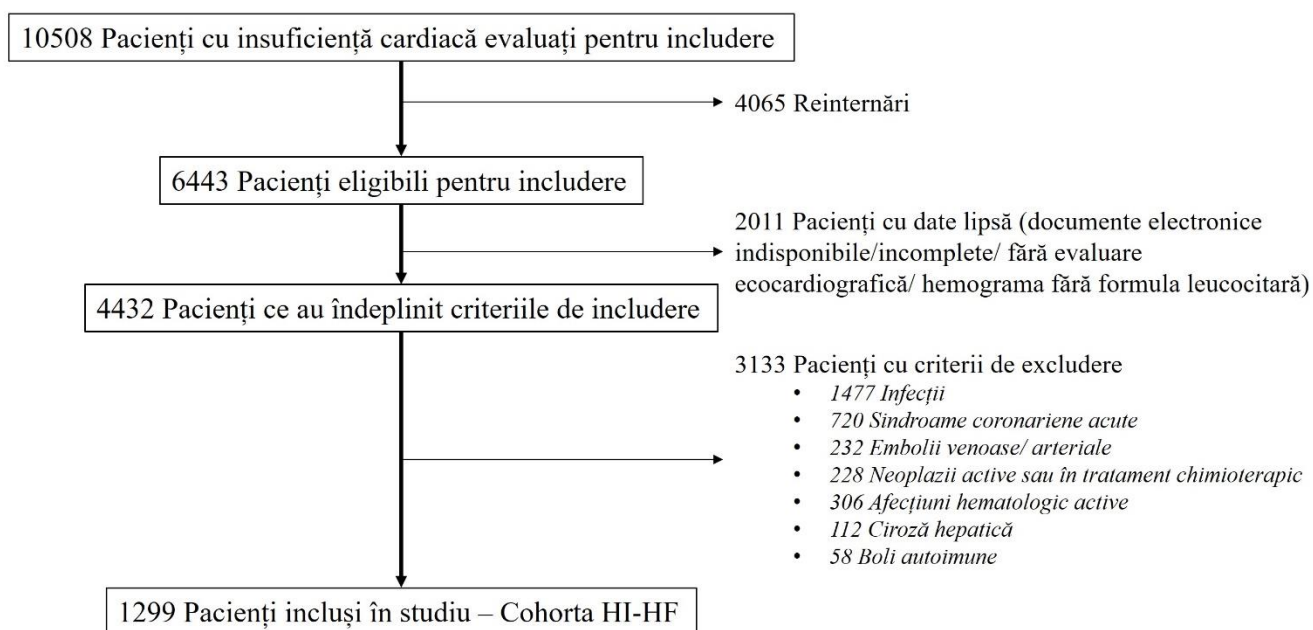


Figura 1. Diagrama PRISMA pentru selecția populației de studiu

Vârsta medie a fost de 72.4 ± 10.5 ani. Prevalența sexului feminin a fost de 51.9%. Femeile au avut vârsta medie mai mare decât bărbații (74.5 ± 9.5 comparativ cu 70.1 ± 10.9 ani, $p < 0.001$). 52.04% dintre pacienți au avut insuficiență cardiacă agravată cu semne sau simptome accentuate în ultimele 4 săptămâni.

ICFEp a fost prezentă la 41.3% din cohortă, comparativ cu ICFEr și ICFEi, reprezentate în proporții similare de aproximativ 30%. 45.5% dintre pacienți au avut dispnee la efort mic, iar 13.5% dispnee de repaus (Tabel 1). Pacienții cu ICFEr au avut mai frecvent prag mai scăzut al dispneei la efort comparativ cu cei cu ICFEmr sau ICFEp.

Tabel 1. Caracteristicile generale ale lotului de studiu

N = 1299 pacienți	
Caracteristicile insuficienței cardiace	
ICFEp ^a	527 (41.3%)
ICFEi ^a	381 (29.8%)
ICFEr ^a	369 (28.9%)
Dispnee la efort moderat	532 (41.0%)
Dispnee la efort mic	591 (45.5%)
Dispnee de repaus	176 (13.5%)
Comorbidități și factori de risc cardiovascular	
Boala cardiacă ischemică	593 (45.7%)
Istoric de infarct miocardic	267 (20.6%)
Angina stabilă	260 (20.1%)
Fibrilație atrială	662 (50.9%)
Hipertensiune arterială	1023 (78.8%)
Diabet zaharat	385 (29.6%)
Dislipidemie	814 (62.7%)
Obezitate	521 (40.1%)
Istoric de AVC/AIT	164 (12.6%)
Boală cronică de rinichi	492 (37.9%)
Boală pulmonară cronică obstructivă	94 (7.2%)
ICFEp – Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată, ICFEi - Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție intermediră, ICFEr - Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă, AVC – Accident vascular cerebral, AIT – Accident ischemic tranzitor	
^a Date disponibile pentru 1277 pacienți	

3.1.2 Evenimente țintă

2.9% dintre pacienți au decedat în spital.

Mediana duratei de spitalizare a fost de 5 zile, calculată pentru pacienții externati în viață. 23.02% dintre aceștia au avut o durată prelungită a spitalizării, iar dintre ei 71.18% s-au prezentat pentru IC acut decompensată.

44.36% au decedat pe durata de urmărire medie de 6 ani.

3.2 Caracteristicile lotului în funcție de valorile raportului neutrofile-limfocite

3.2.1 Caracteristici clinice

Prevalența caracteristicilor clinice de insuficiență cardiacă agravată, a dispneei de repaus și a dispneei la efort mic a fost direct corelată cu valoarea crescătoare a RNL (Tabel 2).

	Tertila 1 N = 432 [0.89 – 2.38]	Tertila 2 N = 432 [2.39 – 3.68]	Tertila 3 N = 435 [3.69 – 26.11]	Valoarea p
Date Demografice				
Vârsta (ani)	70.4 ± 10.4	72.3 ± 10.6	74.6 ± 9.8	< 0.001
Femei	227 (52.5%)	220 (50.9%)	228 (52.4%)	0.94
Caracteristicile Insuficienței Cardiace				
IC agravată	152	212	272	< 0.001
Dispnee de repaus	20 (4.6%)	44 (10.2%)	112 (25.7%)	< 0.001
Dispnee la efort mic	148 (34.26%)	151 (34.95%)	172 (39.54%)	0.03
Comorbidități și factori de risc cardiovascular				
Boala cardiacă ischemică	201 (46.52%)	189 (43.75%)	203 (46.66%)	0.88
Istoric de infarct miocardic	78 (18.05%)	79 (18.28%)	102 (23.44%)	0.08
Angină stabilă	101 (23.37%)	74 (17.12%)	74 (17.01)	0.01
Fibrilație atrială	186 (43.05%)	213 (49.31%)	231 (53.10%)	0.002
Istoric de AVC/ AIT	41 (9.49%)	53 (12.26%)	60 (13.79%)	0.04
Boală cronică de rinichi	207 (47.91%)	257 (59.49%)	302 (69.42%)	< 0.001

AVC – Accident vascular cerebral, AIT - Accident ischemic tranzitor, BPOC – Boală pulmonară cronică obstructivă

3.2.2 Caracteristicile biologice

Tabloul biologic al pacienților cu valori ale RNL în tertila 3 s-a remarcat prin valori semnificativ crescute ale NT-proBNP, troponinei T și proteinei C reactive (Tabel 3). Totodată, acești pacienți au avut valorile cele mai mici ale RFG, sodiului și hemoglobinei.

Tabel 3. Caracteristicile biologice în funcție de tertilele RNL

	Tertila 1 N = 432	Tertila 2 N = 432	Tertila 3 N = 435	p value
NT-proBNP (ng/L)	761.8 [377.9, 1649]	1239 [512.8, 2771]	3031 [1205.5, 7434.5]	< 0.001
hs-TnT* (pg/mL)	12.6 [7.6, 21.5]	17.3 [10.9, 29.3]	24.1 [13.3, 36.3]	< 0.001
Glicemia (mg/dL)	107.7 ± 39.4	114.2 ± 39.1	120.1 ± 44.9	< 0.001
eGFR (mL/min)	73.4 ± 22.3	66.7 ± 21.9	60.6 ± 23.8	< 0.001
Na (mmol/L)	140.9 ± 3.8	139.8 ± 8.4	138.8 ± 5.3	< 0.001
Hemoglobina (g/dL)	13.5 ± 1.9	13.2 ± 1.9	12.5 ± 2.0	< 0.001
PCR** (mg/L)	2.6 [1.4, 6.5]	4.6 [2.4, 12.7]	16.3 [6.1, 50.7]	< 0.001

*Date disponibile pentru 361 pacienți; **Date disponibile pentru 293 pacienți

3.2.3 Caracteristicile ecocardiografice

RNL a fost asociat direct cu presiunea estimată în artera pulmonară ($r = 0.298$, $p < 0.001$) și indirect cu fracția de ejecție a ventriculului stâng ($r = -0.220$, $p < 0.001$).

3.2.4 Evenimente țintă

Valorile RNL au fost corelate cu prezența evenimentelor negative din cursul internării, respectiv mortalitatea în spital și durata prelungită a spitalizării (Tabel 4).

Tabel 4. Distribuția evenimentelor țintă în funcție de tertilele RNL

	Tertila 1	Tertila 2	Tertila 3	V p
Durata spitalizării (zile)	4 [3, 6]	6 [4, 7]	6 [4, 9]	< 0.001
Durata prelungită a spitalizării	50 (11.6%)	97 (22.5%)	160 (36.8%)	< 0.001
Mortalitatea în spital	2 (0.5%)	7 (1.6%)	28 (6.4%)	< 0.001

Valoarea RNL a fost corelată semnificativ și cu rata deceselor pe termen lung. Procentul pacienților cu prognostic nefavorabil a crescut proporțional cu tertilele RNL de la 30.12% în prima tertilă la 62.80% în ultima tertilă (valoarea p pentru trend < 0.001).

3.3 Caracteristicile lotului în funcție de valorile raportului monocite-limfocite

3.3.1 Caracteristici clinice

Valoarea crescătoare a tertilelor RML a fost direct corelată cu prevalența caracteristicilor clinice de insuficiență cardiacă agravată, a dispneei de repaus și a dispneei la efort, înregistrând cea mai mare pondere în cadrul tertilei superioare de pacienți (Tabel 5).

Tabel 5. Caracteristicile clinice ale lotului de studiu stratificate în funcție de RML

	Tertila 1 N = 433 [0.09 – 0.31]	Tertila 2 N = 432 [0.32 – 0.48]	Tertila 3 N = 434 [0.49 – 6.96]	Valoarea P
Date Demografice				
Vârsta (ani)	70.4 ± 10.3	71.9 ± 10.5	74.9 ± 9.9	< 0.001
Femei	260 (60.0%)	215 (49.8%)	199 (45.9%)	< 0.001
Caracteristicile Insuficienței Cardiace				
IC agravată	156 (36.02%)	223 (51.62%)	297 (68.43%)	< 0.001
Dispnee de repaus	20 (4.61%)	37 (8.56%)	103 (23.73%)	< 0.001
Dispnee la efort mic	159 (36.72%)	190 (43.98%)	224 (51.61%)	< 0.001
Comorbidități și factori de risc cardiovascular				
Boala cardiacă ischemică	201 (46.74%)	188 (43.51%)	199 (45.85%)	0.68
Fibrilație atrială	188 (43.41%)	215 (49.76%)	266 (61.29%)	< 0.001
Istoric de AVC/ AIT	48 (11.08%)	52 (12.03%)	64 (14.74%)	0.11
Boală cronică de rinichi	227 (52.42%)	270 (62.50%)	318 (73.27%)	< 0.001
BPOC	27 (6.23%)	30 (6.94%)	40 (9.21%)	0.08

AVC – Accident vascular cerebral, AIT - Accident ischemic tranzitor, BPOC – Boală pulmonară cronică obstructivă

3.3.2 Caracteristicile biologice

Tabloul biologic al pacienților cu valori ale RML în tertila 3 s-a remarcat prin niveluri semnificativ crescute ale NT-proBNP, troponinei T și proteinei C reactive (Tabel 6).

Tabel 6. Caracteristicile biologice în funcție de tertilele RML

	Tertila 1 N = 433	Tertila 2 N = 432	Tertila 3 N = 434	p value
NT-proBNP (ng/L)	807 [382, 1722]	1112 [491, 2638]	2919 [1304, 7394]	< 0.001
hs-TnT* (pg/mL)	12.7 [7.9, 20.8]	15.8 [10.1, 27.7]	24.8 [15.1, 37.4]	< 0.001
eGFR (mL/min)	71.9 ± 21.8	67.9 ± 23.3	60.8 ± 23.2	< 0.001
Na (mmol/L)	141.15 ± 4.04	139.78 ± 7.89	138.57 ± 5.72	< 0.001
Hemoglobina (g/dL)	13.4 ± 1.8	13.3 ± 1.9	12.5 ± 2.1	< 0.001
CRP** (mg/L)	3.1 [1.4, 7.5]	4.1 [1.7, 13.1]	13.5 [5.8, 44.2]	< 0.001

*Date disponibile pentru 361 pacienți; **Date disponibile pentru 293 pacienți

3.3.3 Caracteristicile ecocardiografice

RML a fost direct asociat cu presiunea estimată în artera pulmonară ($r = 0.321$, $p < 0.001$) și indirect cu fracția de ejeție a ventriculului stâng ($r = -0.237$, $p < 0.001$).

3.3.4 Evenimente țintă

Mortalitatea în spital și durata prelungită a spitalizării, au avut o incidență semnificativ mai mare la pacienții cu valori crescute ale RML (Tabel 7).

Tabel 7. Distribuția evenimentelor țintă în funcție de tertilele RML

	Tertila 1	Tertila 2	Tertila 3	Val p
Durata spitalizării (zile)	5 [3, 6]	5 [4, 7]	7 [4, 9]	< 0.001
Durata prelungită a spitalizării	48 (11.13%)	79 (18.54%)	146 (36.05%)	< 0.001
Mortalitatea în spital	2 (0.5%)	6 (1.4%)	29 (6.7%)	< 0.001

În ceea ce privește supraviețuirea pe termen lung, s-a observat o strânsă legătură între valoarea RML și rata deceselor. Procentul pacienților cu prognostic nefavorabil a crescut proporțional cu tertilele RML de la 29.21% în prima tertilă la 65.08% în ultima tertilă (p for trend < 0.001).

3.4 Caracteristicile lotului în funcție de valorile raportului trombocite-limfocite

3.4.1 Caracteristici clinice

Caracteristicile clinice de insuficiență cardiacă agravată, dispneea de repaus și dispneea la efort mic au fost mai frecvent întâlnite la pacienții cu valori crescute ale RTL (Tabel 8).

	Tertila 1 N = 433 [14.26 – 108.02]	Tertila 2 N = 433 [108.07 – 154.78]	Tertila 3 N = 433 [154.80 – 992.88]	Valoarea P
Date Demografice				
Vârsta (ani)	70.1 ± 10.3	72.6 ± 10.1	74.6 ± 10.3	< 0.001
Femei	244 (56.4%)	239 (55.2%)	192 (44.3%)	< 0.001
Caracteristicile Insuficienței Cardiace				
IC agravată	198 (45.72%)	203 (46.88%)	276 (63.74%)	< 0.001
Dispnee de repaus	34 (7.85 %)	44 (10.16 %)	98 (22.63 %)	< 0.001
Dispnee la efort mic	147 (33.94%)	156 (36.03%)	167 (38.56%)	0.02
Comorbidități și factori de risc cardiovascular				
Boala cardiacă ischemică	187 (43.2%)	208 (48.0%)	198 (45.7%)	0.36
Fibrilație atrială	206 (47.57%)	199 (45.95%)	224 (51.73%)	0.21
Hipertensiune arterială	324 (74.82%)	331 (76.44%)	305 (70.43%)	0.10
Diabet zaharat	140 (32.33%)	114 (26.32%)	105 (24.24%)	0.007
Boală cronică de rinichi	218 (50.34%)	261 (60.27%)	285 (65.82%)	< 0.001

AVC – Accident vascular cerebral, AIT - Accident ischemic tranzitor, BPOC – Boală pulmonară cronică obstructivă

3.4.2 Caracteristicile biologice

Pacienții cu valori ale RTL în tertila 3 sau asociat valori semnificativ crescute ale NT-proBNP, troponinei T și proteinei C reactive. Totodată, acești pacienți au avut valorile cele mai mici ale RFG și hemoglobinei (Tabel 9).

Tabel 9. Caracteristicile biologice în funcție de tertilele RTL

	Tertila 1 N = 433	Tertila 2 N = 433	Tertila 3 N = 433	Valoarea p
NT-proBNP (ng/L)	1066 [472, 2179]	1186 [480, 2917]	2224 [830, 6131]	< 0.001
hs-TnT* (pg/mL)	13.1 [7.7, 22.4]	15.5 [9.9, 28.1]	23.9 [13.5, 36.4]	< 0.001
eGFR (mL/min)	71.1 ± 22.3	66.2 ± 22.37	63.5 ± 24.3	< 0.001
Hemoglobina (g/dL)	13.7 ± 1.8	13.1 ± 1.8	12.3 ± 2.1	< 0.001
Leucocitele (/uL)	7085 [3630, 8910]	6640 [3510, 8670]	8480 [3350, 8480]	0.03
CRP** (mg/L)	4.4 [1.7, 13.1]	4.2 [1.8, 10.3]	12.3 [4.2, 34.7]	< 0.001

*Date disponibile pentru 361 pacienți; **Date disponibile pentru 293 pacienți

3.4.3 Caracteristicile ecocardiografice

În analiza univariată a corelațiilor liniare, am identificat o asociere directă slabă a RTL cu presiunea estimată în artera pulmonară ($r = 0.175$, $p < 0.001$) și indirectă cu fracția de ejeție a ventriculului stâng ($r = -0.104$, $p < 0.001$).

3.4.4 Evenimente țintă

Valorile RTL au fost corelate cu mortalitatea în spital și durata prelungită a spitalizării, cea mai mare incidență fiind la pacienții cu valorile superioare ale raportului (Tabel 10).

Tabel 10. Distribuția evenimentelor țintă în funcție de tertilele RTL

	Tertila 1	Tertila 2	Tertila 3	Val p
Durata spitalizării (zile)	5 [3, 7]	5 [4, 7]	6 [4, 9]	< 0.001
Durata prelungită a spitalizării	67 (15.72%)	73 (17.29%)	133 (32.12%)	< 0.001
Mortalitatea în spital	6 (1.4%)	10 (2.3%)	21 (4.8%)	0.006

Valoarea RTL a fost corelată semnificativ și cu rata deceselor pe termen lung. Procentul pacienților cu prognostic nefavorabil a crescut proporțional cu tertilele RNL de la 35.63% în prima tertilă la 58.72% în ultima tertilă (p for trend < 0.001).

3.5 Mortalitatea în spital

3.5.1 Rapoartele hematologice – predictorii ai mortalității în spital

RNL, RML și RTL au fost predictorii pentru mortalitatea în spital, cea mai puternică asocieră cu prognosticul negativ pe termen scurt fiind obținută pentru RNL și RML (Tabel 11).

	AUC, 95%CI	Valoarea p	Valoarea limită
RNL	0.789, 0.729 – 0.848	< 0.001	> 3.68
RML	0.786, 0.714 – 0.857	< 0.001	> 0.48
RTL	0.658, 0.567 – 0.750	0.001	> 154.78

Se – sensibilitate, Sp – specificitate

Pacienții cu RNL > 3.68 au avut un raport al cotelor de 7.68 (95%CI 3.48 – 16.97, p < 0.001) pentru riscul de deces în spital. Cei cu RML > 0.48 au avut un raport de 7.71 (95%CI 3.49 – 17.04, < 0.001), iar cei cu RTL > 154.78 un raport de 2.71 (95%CI 1.40 – 5.25, p = 0.003).

Comparând valorile analizei c-statistică ale rapoartelor hematologice și liniilor celulare independente, am demonstrat cea mai mare putere predictivă pentru RNL și RML (Tabel 12).

	RNL	RML	RTL
RNL	-	p = 0.576	p < 0.001
RML	p = 0.576	-	p < 0.001
RTL	p < 0.001	p < 0.001	-
Leucocite	p = 0.047	p = 0.014	p = 0.855
Neutrofile	p < 0.001	p < 0.001	p = 0.523
Limfocite	p = 0.625	p = 0.297	p = 0.011
Monocite	p = 0.027	p < 0.001	p = 0.779
Trombocite	p = 0.009	p = 0.004	p = 0.544

RNL – Raport neutrofile limfocite, RML – Raport monocite limfocite, RTL – Raport trombocite limfocite

În analiza supraviețuirii pe termen scurt prin testul Kaplan Meyer, am identificat diferențe semnificative de mortalitate în timp între pacienții cu RNL ≤ 3.68 și cei cu RNL > 3.68 (p = 0.002), precum și între cei cu RML ≤ 0.48 și cei cu RML > 0.48 (p = 0.001), însă nu și între pacienții cu RTL ≤ sau > 154.78.

3.5.2 Mortalitatea în spital – analiza multivariată

În analiza multivariată Cox am inclus în prima etapă parametrii corelați cu mortalitatea în spital identificați în statistica univariată, iar în a doua etapă a analizei multivariate am adăugat, pe rând, rapoartele hematologice alături de parametrii identificați în cohorta noastră ca predictorii independenți ai mortalității pe termen scurt. $RML > 0.48$ (variabilă dihotomică) și RNL (variabilă continuă) s-au apropiat de semnificația statistică în calitate de predictorii independenți (Tabel 13).

Tabel 13. Predictorii mortalității de orice cauză în spital – Analiza multivariată Cox

	Regresia multiplă fără indici hematologici	Regresia multiplă cu RML > 0.48	Regresia multiplă cu RNL
	OR, 95%CI Valoarea p	OR, 95%CI Valoarea p	OR, 95%CI Valoarea p
Log ₁₀ NT- proBNP [#]	10.48, 3.05 – 36.02 < 0.001	7.55, 2.79 – 20.41 < 0.001	6.01, 2.24 – 16.08 < 0.001
Dispneea de repaus [*]	8.35, 2.24 – 31.15 0.002	6.82, 2.55 – 18.22 < 0.001	6.94, 2.58 – 18.69 < 0.001
BPOC [*]	2.83, 1.18 – 6.76 0.019	2.74, 1.19 – 6.28 0.017	3.47, 1.51 – 7.94 0.003
Na [#]	0.96, 0.94 – 0.99 0.11	0.98, 0.94 – 1.01 0.22	0.98, 0.95 – 1.02 0.47
TAS [#]	0.97, 0.96 – 0.99 0.002	0.98, 0.96 – 0.99 0.006	0.97, 0.96 – 0.99 0.003
Indicele hematologic [*]	-	2.12, 0.92 – 4.90 0.076	1.07, 0.99 – 1.15 0.056

Dintre modelele de predicție obținute, cele care au cuprins variabilele dihotomice RNL > 3.68 și RTL > 154.78 au avut valoare predictivă superioară modelului inițial (Tabel 14).

Tabel 14. Compararea modelelor de predicție derivate din regresia Cox

	Model predicție fără indici hematologici[*]	Model predicție cu RNL > 3.68	Model predicție cu RTL > 154.78
Model predicție	0.963	0.969	0.968
AUC, 95%CI	0.939 – 0.987	0.948 – 0.989	0.944 – 0.987
Valoarea p	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Valoarea p în comparația cu modelul inițial [*]	-	0.05	0.05

În regresia multiplă cu indicii hematologici incluși simultan alături de parametrii de predicție specifici cohorței noastre pentru mortalitatea pe termen scurt, dintre variabilele dihotomice RML > 0.48 (OR 2.64, 95%CI 1.19 – 5.86, p = 0.017), iar dintre cele continue RNL (OR 1.08, 95%CI 1.01 – 1.15, p = 0.017) au fost predictorii independenți ai prognosticului.

3.5.3 Mortalitatea în spital – analiza Cox cu parametrii OPTIMIZE-HF

În analiza multivariată Cox ce a cuprins indicii hematologici alături de variabilele validate în modelul OPTIMIZE-HF, RNL și RML în varianta dihotomică sau continuă, au fost predictorii independenți ai mortalității pe termen scurt (Tabel 15).

Tabel 15. Predictorii mortalității de orice cauză în spital – Analiza multivariată Cox

	Parametrii OPTIMIZE-HF[@]	Parametrii OPTIMIZE-HF cu RNL > 3.68*	Parametrii OPTIMIZE-HF cu RML > 0.48*	Parametrii OPTIMIZE-HF cu RNL[#]	Parametrii OPTIMIZE-HF cu RML[#]
	OR, 95%CI Valoarea p	OR, 95%CI Valoarea p	OR, 95%CI Valoarea p	OR, 95%CI Valoarea p	OR, 95%CI Valoarea p
Vârsta [#]	1.08, 1.05–1.12 < 0.001	1.06, 1.03–1.10 0.001	1.08, 1.04–1.12 < 0.001	1.04, 1.001–1.07 0.043	1.05, 1.01–1.08 0.019
AV [#]	1.02, 1.01–1.04 0.001	1.02, 1.01–1.03 0.002	1.02, 1.01–1.03 0.001	1.02, 1.01–1.03 0.004	1.02, 1.01–1.04 0.003
TAS [#]	0.93, 0.91–0.95 < 0.001	0.94, 0.92–0.95 < 0.001	0.93, 0.91–0.95 < 0.001	0.95, 0.93–0.96 < 0.001	0.95, 0.93–0.96 < 0.001
Sodiul seric [#]	0.97, 0.96–0.99 0.001	0.96, 0.95–0.98 < 0.001	0.96, 0.94–0.98 < 0.001	0.97, 0.95–0.99 0.007	0.97, 0.95–0.99 0.001
Indicele hematologic [*]	-	4.80, 2.09–11.05 < 0.001	5.17, 2.30–11.62 < 0.001	1.09, 1.04–1.16 0.002	1.71, 1.25–2.32 0.001

*Variabilă dihotomică, [#]Variabilă continuă

[@]Disfuncția ventriculară stângă (OR 1.68, 95%CI 0.85 – 3.32, p=0.13) și creatinina (OR 1.01, 95% 0.98 – 1.05, p=0.44) nu au participat la ultima etapă a modelului inițial, nici a modelelor conținând indicii hematologici

Modelele de predicție derivate din analiza Cox au fost comparate cu cel inițial, derivat scorul OPTIMIZE-HF. Valorile crescute ale RNL și RML evaluate ca variabile continue au adus cea mai mare îmbunătățire modelului de predicție (Tabel 16).

Tabel 16. Comparația modelelor de predicție derivate din regresia Cox

	Valoarea predictivă	Comparația cu modelul inițial
Model OPTIMIZE-HF*	AUC 0.834, 95%CI 0.779–0.890, $p < 0.001$	-
OPTIMIZE-HF cu RNL > 3.68	AUC 0.881, 95%CI 0.840–0.921, $p < 0.001$	0.002
Model predicție OPTIMIZE-HF cu RML > 0.48	AUC 0.884, 95%CI 0.842–0.927 $p < 0.001$	< 0.001
Model OPTIMIZE-HF cu RNL#	AUC 0.894, 95%CI 0.874 – 0.913 < 0.001	< 0.001
Model OPTIMIZE-HF cu RML#	AUC 0.897, 95%CI 0.877 – 0.915 < 0.001	< 0.001
Model OPTIMIZE-HF cu RTL#	AUC 0.876, 95%CI 0.854 – 0.895 < 0.001	< 0.001

*Variabilă dihotomică, #Variabilă continuă

În analiza multivariată ce a cuprins variabilele scorului OPTIMIZE-HF și toți trei indici hematologici simultan, RML > 0.48 (OR 2.27, 95%CI 1.05 – 4.91, $p = 0.038$), RNL (OR 1.13, 95%CI 1.03 – 1.25, $p = 0.008$) și RML (OR 1.61, 95%CI 1.08 – 2.39, $p = 0.018$) au rămas predictorii independenți ai mortalității în spital (Tabel 6.37).

3.5.4 Mortalitatea în spital, indicii hematologici și parametrii de inflamație

Viteza de sedimentare a hematiilor

Din lotul de studiu, 621 pacienți au avut valoarea VSH măsurată la internare. Dintre aceștia, 26 au decedat în timpul spitalizării. În regresia multiplă Cox, alături de parametrii de predicție identificați anterior în cohorta noastră, RNL evaluat ca variabilă continuă (OR 1.07, 95%CI 1.001 – 1.151, $p = 0.050$) și RNL > 0.48 (OR 3.35, 95%CI 1.36 – 8.26, $p = 0.009$) au fost predictorii independenți pentru mortalitatea de orice cauză pe termen scurt, surclasând valoarea predictivă a VSH, care nu a fost inclus în etapa finală a regresiei.

3.6 Spitalizarea prelungită

3.6.1 Rapoartele hematologice – predictorii ai spitalizării prelungite

Cele trei rapoarte hematologice studiate au fost predictorii pentru spitalizarea prelungită, cele mai bune rezultate în analiza ROC fiind obținute pentru RNL și RML (Tabel 17).

	AUC, 95%CI	Valoarea p	Valoarea limită
RNL	0.681, 0.644–0.717	< 0.001	> 3.68
RML	0.695, 0.658–0.732	< 0.001	> 0.48
RTL	0.626, 0.587–0.666	< 0.001	> 154.78

Se – sensibilitate, Sp – specificitate

Pacienții cu valorile RNL > 3.68 au avut un risc relativ de 1.31 ori mai mare de a necesita o spitalizare prelungită (95%CI 1.21 – 1.42, p < 0.001). Cei cu RML > 0.48 au avut un risc de 1.35 ori mai mare de a fi internați mai mult de 7 zile (95%CI 1.24 – 1.47, p < 0.001), iar cei cu RTL > 154.78 un risc de 1.25 ori mai mare (95%CI 1.15 – 1.35, p < 0.001).

Prin testul De Long am comparat puterea predictivă a rapoartelor hematologice cu cea a liniilor celulare independente. Cea mai bună valoare predictivă au avut RNL și RML (Tabel 18).

	RNL	RML	RTL
RNL	-	p = 0.269	p = 0.001
RML	p = 0.269	-	p < 0.001
RTL	p = 0.001	p < 0.001	-
Leucocite	p < 0.001	p < 0.001	p = 0.001
Neutrofile	p < 0.001	p < 0.001	p = 0.324
Limfocite	p = 0.001	p < 0.001	p = 0.757
Monocite	p = 0.012	p < 0.001	p = 0.709
Trombocite	p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001

RNL – Raport neutrofile limfocite, RML – Raport monocite limfocite, RTL – Raport trombocite limfocite

3.6.2 Spitalizarea prelungită – analiza multivariată

În regresia logistică inițială am inclus variabilele corelate semnificativ cu spitalizarea prelungită din analiza univariată, pentru a obține predictorii independenți. În etapa următoare am inclus, pe rând, indicii hematologici ca variabile dihotomice și am demonstrat puterea predictivă independentă a fiecăruia dintre ei (Tabel 19).

Tabel 19. Predictorii spitalizării prelungite – Analiza multivariată

	Regresia multiplă fără indici hematologici	Regresia multiplă cu RNL > 3.68	Regresia multiplă cu RML > 0.48	Regresia multiplă cu RTL > 154.78
	OR, 95%CI Valoarea p	OR, 95%CI Valoarea p	OR, 95%CI Valoarea p	OR, 95%CI Valoarea p
Log ₁₀ NT- proBNP [#]	3.99, 2.79 – 5.69 < 0.001	3.37, 2.41 – 4.71 < 0.001	3.26, 2.34 – 4.56 < 0.001	3.56, 2.57 – 4.94 < 0.001
Revărsatul pericardic*	2.12, 1.18 – 3.82 0.012	1.82, 1.04 – 3.16 0.035	1.74, 0.99 – 3.04 0.052	1.86, 1.07 – 3.24 0.029
Dispneea de repaus*	1.88, 1.18 – 3.01 0.008	1.70, 1.10 – 2.63 0.017	1.66, 1.07 – 2.56 0.023	1.67, 1.09 – 2.61 0.018
AV [#]	1.01, 1.01 – 1.02 0.027	1.01, 1.00 – 1.01 0.070	1.01, 1.00 – 1.01 0.060	1.01, 1.00 – 1.01 0.064
Hemoglobina [#]	0.86, 0.79 – 0.94 0.001	0.88, 0.81 – 0.95 0.002	0.88, 0.82 – 0.96 0.003	0.89, 0.82 – 0.97 0.006
Indicele hematologic*	-	1.48, 1.05 – 2.08 0.025	1.76, 1.25 – 2.46 0.001	1.54, 1.10 – 2.16 0.012

[#]Variabilă continuă, *Variabilă dihotomică; AV – Alura ventriculară

Evaluarea în regresia multiplă a indicilor hematologici sub formă de variabile continue, alături de aceiași parametri de predicție identificați anterior, a evidențiat RML (OR 1.37, 95%CI 1.01 – 1.86, p = 0.039) ca singurul predictor independent pentru spitalizarea prelungită. Modele de predicție obținute prin adăugarea rapoartelor hematologice la variabilele generale asociate cu spitalizarea prelungită au avut valoare predictivă similară modelului inițial în analiza c-statistică.

Analiza multivariată obținută prin includerea simultană a celor trei indici hematologici a evidențiat puterea predictivă independentă a RML > 0.48 (OR 1.92, 95%CI 1.36 – 2.71, p = 0.001) și RML ca variabilă continuă (OR 1.38, 95%CI 1.02 – 1.86, p = 0.038).

3.6.3 Spitalizarea prelungită, indicii hematologici și parametrii de inflamație

Proteina C reactivă

Subgrupul cu valoarea PCR determinată la internare a cuprins 293 pacienți, dintre care 12 au decedat în spital și 30.71% au avut spitalizare extinsă. În analiza multivariată alături de prametrii cu rol prognostic pentru durata prelungită a internării, RNL > 3.68 și RML > 0.48 au fost predictorii independenți cu valoare superioară PCR (Tabel 20).

Tabel 20. Predictorii spitalizării prelungite – Analiza multivariată

	Regresia multiplă cu RNL > 3.68	Regresia multiplă cu RML > 0.48	Regresia multiplă cu RTL > 154.78
	OR, 95%CI Valoarea p	OR, 95%CI Valoarea p	OR, 95%CI Valoarea p
Log ₁₀ NT-proBNP [#]	3.23, 1.89 – 5.51 < 0.001	3.34, 1.96 – 5.69 < 0.001	3.39, 2.21 – 6.24 < 0.001
AV [#]	1.01, 1.00 – 1.02 0.050	1.01, 1.00 – 1.02 0.049	1.01, 1.00 – 1.02 0.051
PCR [#]	-	-	1.01, 1.001 – 1.02 0.033
Indicele hematologic [*]	2.18, 1.23 – 3.88 0.008	2.02, 1.15 – 3.57 0.015	-

Variabile incluse în regresie: Log₁₀NT-proBNP, revărsatul pericardic, dispneea de repaus, frecvența cardiacă, hemoglobina, PCR, indicele hematologic.
[#]Variabilă continuă; ^{*}Variabilă dihotomică

Viteza de sedimentare a hematiilor

În subgrupul pacienților cu VSH determinat la internare, analiza multivariată ce a inclus valoarea VSH alături de parametrii de predicție și indicii hematologici a demonstrat puterea predictivă independentă a RNL > 3.68 (OR 1.58, 95%CI 1.05 – 2.39, p = 0.029), RML > 0.48 (OR 1.78, 95%CI 1.18 – 2.68, p = 0.006) și RTL > 154.78 (OR 1.61, 95%CI 1.07 – 2.41, p = 0.022), superioară VSH.

3.7 Mortalitatea pe termen lung

3.7.1 Rapoartele hematologice – predictorii ai mortalității pe termen lung

RNL, RML și RTL au fost predictorii pentru mortalitatea pe termen lung, cele mai bune asocieri pentru prognosticul negativ fiind înregistrate pentru RNL și RML (Tabel 21).

	AUC, 95%CI	Valoarea p		Valoarea limită
RNL	0.675, 0.645 – 0.705	< 0.001	> 3.68	Se 46.56 %, Sp 78.12 %
RML	0.677, 0.646 – 0.707	< 0.001	> 0.48	Se 47.52 %, Sp 79.64 %
RTL	0.624, 0.592 – 0.655	< 0.001	> 154.78	Se 43.32 %, Sp 75.00 %

Se – sensibilitate, Sp – specificitate

Pacienții cu RNL > 3.68 au avut un risc de 1.73 (95%CI 1.50 – 1.99, p < 0.001) ori mai mare de mortalitate de orice cauză pe termen lung. Cei cu RML > 0.48 au avut un risc de 1.87 (95%CI 1.61 – 2.17, p < 0.001) ori mai mare, iar cei cu RTL > 154.78 un risc de 1.47 (95%CI 1.29 – 1.67, p < 0.001) ori mai mare.

Prin testul de Long am comparat valorile predictive obținute în analiza curbei ROC pentru rapoartele hematologice și liniile celulare independente. Cea mai bună performanță de predicție a fost înregistrată pentru RNL, RML și, la mică diferență, de numărul scăzut de limfocite (Tabel 22).

	RNL	RML	RTL
RNL	-	0.93	< 0.001
RML	0.93	-	< 0.001
RTL	<0.001	<0.001	-
Leucocite	< 0.001	< 0.001	0.002
Neutrofile	< 0.001	< 0.001	0.007
Limfocite	0.37	0.30	0.003*
Monocite	< 0.001	< 0.001	0.003
Trombocite	< 0.001	< 0.001	< 0.001

RNL – Raport neutrofile limfocite, RML – Raport monocite limfocite, RTL – Raport trombocite limfocite

3.7.2 Mortalitatea pe termen lung – analiza multivariată

În analiza multivariată ce a inclus parametrii dovediți anterior drept predictorii pentru mortalitatea de orice cauză pe termen lung, toți trei indicii hematologici evaluați ca variabile dihotomice au rămas predictorii independenți (Tabel 23).

Tabel 23. Predictorii mortalității de orice cauză pe termen lung – Analiza multivariată

	Regresia multiplă fără indici hematologici¹	Regresia multiplă cu RNL > 3.68	Regresia multiplă cu RML > 0.48	Regresia multiplă cu RTL > 154.78
	OR, 95%CI Valoarea p	OR, 95%CI Valoarea p	OR, 95%CI Valoarea p	OR, 95%CI Valoarea p
Log ₁₀ NT- proBNP [#]	2.49, 1.76 – 3.53 < 0.001	2.27, 1.59 – 3.24 < 0.001	2.24, 1.57 – 3.21 < 0.001	2.44, 1.72 – 3.48 < 0.001
BPOC*	2.57, 1.43 – 4.63 0.002	2.54, 1.40 – 4.59 0.002	2.51, 1.39 – 4.54 0.002	2.55, 1.42 – 4.59 0.002
Revărsat pericardic*	1.77, 0.99 – 3.19 0.055	1.86, 1.02 – 3.73 0.043	1.79, 0.98 – 3.27 0.056	1.87, 1.03 – 3.39 0.039
Vârsta [#]	1.04, 1.03 – 1.06 < 0.001	1.04, 1.03 – 1.06 < 0.001	1.04, 1.02 – 1.06 < 0.001	1.04, 1.03 – 1.06 < 0.001
AS [#]	1.03, 1.01 – 1.05 0.008	1.03, 1.01 – 1.05 0.015	1.03, 1.003 – 1.05 0.025	1.03, 1.01 – 1.05 0.012
Hb [#]	0.83, 0.76 – 0.89 < 0.001	0.84, 0.77 – 0.92 < 0.001	0.84, 0.77 – 0.91 < 0.001	0.85, 0.78 – 0.93 < 0.001
FEVS [#]	0.98, 0.96 – 0.99 0.001	0.98, 0.96 – 0.99 0.002	0.98, 0.96 – 0.99 0.002	0.98, 0.96 – 0.99 0.002
Indicele hematologic*	-	1.58, 1.13 – 2.20 0.007	1.62, 1.16 – 2.27 0.005	1.38, 0.99 – 1.90 0.052

BPOC – Boala pulmonară cronică obstructivă, AS – Atriu stâng, FEVS – Frația de ejecție a ventriculului stâng

[#]Variabilă continuă, *Variabilă dihotomică

Dintre indicii hematologici evaluați ca variabile de tip continuu, RNL (OR 1.09, 95%CI 1.02 – 1.15, p = 0.002) a fost singurul cu valoare predictivă independentă în regresia multivariată.

Modelele de predicție derivate din regresii multiple ce au inclus sau nu parametrii hematologici au avut putere predictivă similară pentru mortalitatea pe termen lung.

În regresia multivariată ce a inclus simultan toți trei indicii hematologici alături de parametrii de predicție identificați în cohorta noastră, dintre rapoartele evaluate ca variabile dihotomice RML > 0.48 (OR 1.65, 95%CI 1.18 – 2.32, p = 0.003) a avut cea mai bună putere predictivă, excluzându-le pe celelalte, iar dintre rapoartele evaluate ca variabile continue RNL (OR 1.09, 95%CI 1.02 – 1.16, p = 0.008).

3.7.3 Mortalitatea pe termen lung - analiza multivariată cu parametrii I-PRESERVE

Analiza multivariată cu parametrii din modelul I-PRESERVE a evidențiat puterea predictivă independentă a fiecăruia dintre cei trei indici hematologici evaluați ca variabile dihotomice (Tabel 24) dar și continue (RNL – OR 1.12, 95%CI 1.05 – 1.19, p < 0.001, RML – OR 3.05, 95%CI 1.67 – 5.57, p < 0.001, RTL – OR 1.002, 95%CI 1.00 – 1.004, p = 0.026).

Tabel 24. Predictorii mortalității de orice cauză pe termen lung derivați din scorul I-PRESERVE - Analiza multivariată

	Parametrii I-PRESERVE¹	Parametrii I-PRESERVE cu RNL > 3.68	Parametrii I-PRESERVE cu RML > 0.48	Parametrii I-PRESERVE cu RTL > 154.78
	OR, 95%CI Valoarea p	OR, 95%CI Valoarea p	OR, 95%CI Valoarea p	OR, 95%CI Valoarea p
Log ₁₀ NT-proBNP [#]	3.58, 2.52 – 5.09 < 0.001	3.15, 2.20 – 4.52 < 0.001	3.01, 2.10 – 4.32 < 0.001	3.36, 2.35 – 4.79 < 0.001
BPOC [*]	2.54, 1.37 – 4.71 0.003	2.53, 1.35 – 4.72 0.004	2.51, 1.34 – 4.68 0.004	2.59, 1.39 – 4.81 0.003
Vârsta [#]	1.05, 1.03 – 1.06 < 0.001	1.04, 1.03 -1.06 < 0.001	1.04, 1.02 – 1.06 < 0.001	1.05, 1.03 – 1.06 < 0.001
FEVS [#]	0.98, 0.96 – 0.99 0.001	0.98, 0.96 – 0.99 0.002	0.98, 0.96 – 0.99 0.002	0.98, 0.96 – 0.99 0.001
AV [#]	0.99, 0.98 – 0.99 0.012	0.99, 0.98 – 0.99 0.007	0.99, 0.98 – 0.99 0.011	0.99, 0.98 – 0.99 0.013
RFG [#]	0.99, 0.98 – 1.00 0.048	0.99, 0.98 – 1.00 0.059	0.99, 0.98 – 1.00 0.051	0.99, 0.98 – 0.99 0.013
Indicele hematologic [*]	-	1.81, 1.30 – 2.53 < 0.001	1.98, 1.42 – 2.76 < 0.001	1.59, 1.16 – 2.20 < 0.001

¹Variabile incluse în regresie, fără semnificație statistică în etapa finală a analizei: diabetul zaharat, boala cardiacă ischemică, istoricul de infarct miocardic, numărul total de neutrofile

BPOC – Boala pulmonară cronică obstructivă, FEVS – Frația de ejeție ventriculară stângă, AV – Alura ventriculară, RFG[#] – Ratat de filtrare glomerulară estimată

*Variabilă dihotomică, #Variabilă continuă

Modelele de predicție formate din analiza multivariată cu parametrii din scorul I-PRESERVE și RML > 0.48 ca variabilă dihotomică (AUC 0.775, 95%CI 0.744 – 0.805, p = 0.024), respectiv RML ca variabilă continuă (AUC 0.774, 95%CI 0.743 – 0.804, p = 0.016) au fost superioare modelului inițial I-PRESERVE (AUC 0.763, 95%CI 0.763, 0.732 – 0.794).

În regresia ce a cuprins predictorii pentru mortalitatea pe termen lung derivați din scorul I-PRESERVE, alături de cei trei indici hematologici incluși simultan în analiză, RML a fost predictorul independent al prognosticului, surclasând RNL și RTL, atât în evaluarea ca variabilă continuă (OR 3.06, 95%CI 1.67 – 5.60, p < 0.001), cât și în evaluarea ca variabilă dihotomică (OR 2.02, 95%CI 1.45 – 2.82, p < 0.001).

3.7.4 Mortalitatea pe termen lung – analiza multivariată cu biomarkerii de inflamație

Proteina C reactivă

Subgrupul pacienților cu PCR determinată la internare a cuprins 293 pacienți, dintre care 119 (40.61%) nu au supraviețuit la evaluarea pe termen lung. Analiza multivariată ce a inclus, alături de predictorii identificați anterior în cohorta noastră, indicii hematologici și PCR, a evidențiat puterea predictivă independentă a RNL (OR 1.16, 95%CI 1.01 – 1.32, p = 0.035), RML (OR 7.99, 95%CI 2.07 – 30.82, p = 0.003) și RTL (OR 1.003, 95%CI 1.000 – 1.007, p = 0.054), ce a surclasat valoarea predictivă a PCR. Evaluarea în aceeași regresie multiplă a indicilor hematologici sub formă de variabile continue a evidențiat valoarea predictivă independentă a RML (OR 2.32, 95%CI 1.27 – 4.26, p = 0.006), însă nu și a RNL sau RTL.

Viteza de sedimentare a hematiilor

Analiza multivariată ce a inclus VSH alături de indicii hematologici și parametrii de predicție identificați anterior pentru mortalitatea pe termen lung a fost realizată într-un subgrup de 595 pacienți, dintre care 294 (49.41%) au decedat pe termen lung. Din regresiiile compuse cu indicii hematologici ca variabile continue, doar RNL a rămas predictor independent al supraviețuirii pe termen lung, eliminând VSH din etapa finală a analizei (OR 1.10, 95%CI 1.02 – 1.18, p = 0.010). Analizate ca variabile dihotomice în aceeași regresie, RNL > 3.68 (OR 1.96, 95%CI 1.29 – 2.96, p = 0.002) și RML > 0.48 (OR 1.73, 95%CI 1.15 – 2.61, p = 0.032) au fost predictorii independenți ce au surclasat VSH în etapa finală a analizei multivariate.

4. Discuții

În această lucrare am comparat utilitatea a trei rapoarte hematologice derivate din formula leucocitară, respectiv raportul neutrofile-limfocite, monocite-limfocite și trombocite-limfocite, pentru predicția prognosticului pe termen scurt și lung la pacienții cu insuficiență cardiacă. Din cunoștințele noastre, până la momentul redactării manuscrisului, acești indici hematologici nu au mai fost studiați împreună în relația prognostică a pacienților cu insuficiență cardiacă cu orice tip de fracție de ejeție, acesta fiind primul studiu care îi evaluează concomitent în această conjunctură clinică.

În cardiologie, cele trei rapoarte au mai fost evaluate anterior împreună pentru prognosticul pe termen scurt al emboliei pulmonare [12] sau utilizate pentru a deriva un scor de inflamație sistemică propus pentru predicția dezvoltării fibrilației atriale [13]. Sadeghi și colaboratorii au analizat în paralel utilitatea predictivă pentru mortalitatea în spital în insuficiența cardiacă a RNL, RTL, RNL derivat și a raportului monocite/granulocite la monocite[14].

Dintre cele trei rapoarte, RNL a fost cel mai studiat în insuficiența cardiacă, majoritatea publicațiilor fiind concentrate pe valoarea lui predictivă pentru mortalitate [4,15]. Studii separate au corelat de asemenea RTL [16] și RML cu severitatea sau prognosticul insuficienței cardiace [17].

Cercetarea actuală a urmărit identificarea parametrului optim, dintre cele trei variante, pentru a fi propus ca biomarker auxiliar cu potențială utilitate clinică în evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă, în rol de parametru complementar, independent, cu posibilă putere prognostică adițională celor deja consacrați și validați în studii anterioare.

4.1 Caracteristicile insuficienței cardiace

Primul studiu care a evaluat asocierea dintre RNL și severitatea insuficienței cardiace a fost publicat în 2011 [18]. Uthamalingam și colaboratorii au analizat o cohortă de 1212 pacienți cu insuficiență cardiacă agravată și au demonstrat că valorile crescute ale RNL s-au corelat cu fracția de ejeție mai mică, clasa NYHA mai mare și valori crescute ale BNP [18]. Rezultate similare au fost raportate de Wasilewski și coautorii la pacienți cu insuficiență cardiacă atât acut decompensată cât și cronică [19]. Analize de subgrup din cohorta HI-HF au arătat, de asemenea, asocierea RNL, dar și a RML și RTL cu valorile NT-proBNP, FEVS, clasa NYHA și durata spitalizării.

Într-o cohortă mică de pacienți cu insuficiență cardiacă la care au fost evaluate atât RNL cât și RTL, doar RNL s-a corelat cu fracția de ejeție a ventriculului stâng ($r = -0.409$, $p < 0.001$), ambele rapoarte având valori crescute la pacienții cu insuficiență cardiacă în comparație cu cei din lotul control [20]. La pacienți cu insuficiență cardiacă agravată Ye și colaboratorii au raportat rezultate similare în ceea ce privește relația RTL cu fracția de ejeție, întrucât nu au găsit o asociere între cvartilele raportului și valorile LVEF [21].

Studiile anterioare ce au adus în prim plan RML au avut rezultate discordante. La pacienți cu insuficiență cardiacă de novo sau cronică agravată, valorile mai mari ale RML s-au corelat direct cu cele ale BNP, însă nu și cu funcția sistolică ventriculară stângă sau clasa NYHA [22]. Într-o altă cohortă de pacienți programați pentru evaluare angiografică, RML s-a corelat cu nivelul NT-proBNP, FEVS și un risc crescut de spitalizare pentru insuficiența cardiacă [17].

În studiul actual, toți trei indicii hematologici evaluați s-au corelat cu pragul de severitate al dispneei, agravarea recentă a fenomenelor de insuficiență cardiacă și semnele de congestie. Toate cele trei rapoarte au fost direct proporționale cu vârsta pacienților, iar RML și RTL au fost asociate și cu frecvența crescută a sexului masculin proporțională cu creșterea valorilor. Cei trei indici hematologici au fost corelați direct și cu valorile NT-proBNP și troponinei T_{hs}, presiunea estimată în artera pulmonară și indirect cu fracția de ejeție a ventriculului stâng, precum și cu prezența și severitatea valvulopatiilor. Corelația RNL și RML cu NT-proBNP ($r = 0.415$, $p < 0.001$, respectiv $r = 0.395$, $p < 0.001$) și troponina T_{hs} ($r = 0.364$, $p < 0.001$, respectiv $r = 0.363$, $p < 0.001$) a fost mai strânsă decât cea a RTL cu cei doi biomarkeri ($r = 0.219$, $p < 0.001$ pentru NT-proBNP și $r = 0.300$, $p < 0.001$ pentru troponină). Și în ceea ce privește relația dintre funcția ventriculară stângă evaluată prin FEVS și presiunea estimată în artera pulmonară, RNL ($r = -$

0.220, $p < 0.001$, respectiv $r = 0.298$, $p < 0.001$) și RML ($r = -0.237$, $p < 0.001$, respectiv $r = 0.321$, $p < 0.001$) au avut o corelație mai strânsă cu parametrii imagistici comparativ cu RTL ($r = -0.104$, $p < 0.001$, respectiv și $r = 0.175$, $p < 0.001$). Alte variabile ecocardiografice corelate cu RNL și RML au fost dimensiunile cavităților cardiace, atât stânga cât și dreapta, precum și prezența revărsatului lichidian pericardic. Dintre acestea, RTL a fost corelat doar cu diametrul atriului stâng.

Așadar, în relația cu caracteristicile insuficienței cardiace, RNL și RML au dovedit asocieri mai puternice decât RTL cu indicatorii de severitate. Raportul de cauzalitate are drept factor comun inflamația asociată insuficienței cardiace, al cărei impact atinge toate organele și sistemele, inclusiv cel hematologic [4]. Primele observații despre celulele sangvine în acest context a asociat leucocitoza cu progresia insuficienței cardiace și spitalizările pentru decompensări acute [23]. Leucocitoza apare prin neutrofilie, fiind strâns corelată cu rolurile proinflamatorii ale limfocitelor și monocitelor, ce implică multiple efecte maladaptative [24], cum ar fi remodelarea miocardică sau inotropismul negativ [23]. Repercusiunile inflamației asupra neutrofilelor sunt imediate, întârziindu-le apoptoza, deci inducând o speranță de viață mai lungă și astfel crescând numărul lor total [25]. În același timp, apoptoza limfocitelor este activată de severitatea congestiei precum și de starea de agravare a insuficienței cardiace [26,27]. Presiunile înalte de umplere de la nivelul ventriculului stâng, dilatarea ventriculară stângă și forțele de stres parietal crescute induc activarea monocitară, în timp ce secreția de chemokine, hipoxia organelor țintă și congestia sistemică declanșează mobilizarea monocitelor și recrutarea lor la nivel miocardic [26]. Așadar cele trei linii celulare sunt influențate atât direct de insuficiența cardiacă prin impactul modificărilor fiziopatologice aferente, cât și indirect prin efectele inflamației sistemice. Așadar rapoartele derivate, RNL și RML, vor fi în strânsă relație cu parametrii afectării miocardice.

Prin circuitele inflamatorii insuficiența cardiacă nu influențează doar leucocitele, dar și trombocitele. Plachetele sunt activate în acest context, devin disfuncționale [28] și se transformă în mediatori ai inflamației și aterogenezei prin intermediul interacțiunii cu leucocitele, în mod special monocitele [29], precum și prin abilitatea lor de a participa la căile de semnalizare inflamatorie [30]. În ceea ce privește trombocitele, am observat însă că efectul insuficienței cardiace este predominant asupra funcției lor și în mai mică măsură asupra numărului absolut,

astfel încât RTL va avea o variabilitate mai mică în funcție de caracteristicile afectării miocardice, spre deosebire de RNL și RML.

4.2 Mortalitatea de orice cauză pe termen scurt

Toate cele trei rapoarte hematologice au fost corelate cu mortalitatea pe termen scurt în analiza univariată în cohorta studiată. Dintre ele, cea mai bună putere predictivă calculată în analiza curbei ROC au avut-o RNL și RML. $RNL > 3.68$ și $RML > 0.48$ au avut și cea mai bună sensibilitate pentru predicția supraviețuirii în spital, comparativ cu RTL. Comparând valoarea c-statistică a rapoartelor în rolul predictiv pe termen scurt, RNL și RML au fost superioare față de VSH, non-inferioare față de valorile TA, AV, troponinei T_{hs}, PCR, FEVS, PAPS, însă inferioare față de vârstă, clasa NYHA și NT-proBNP.

În analiza multivariată Cox derivată din factorii de predicție identificați în cohorta noastră ce a inclus indicii hematologici ca variabile dihotomice, $RML > 0.48$ a fost singurul raport la limita semnificației statistice ca predictor independent al decesului în spital. În analiza Cox ce a inclus indicii hematologici ca variabile continue, RNL a fost predictor independent al mortalității în spital. În analiza Cox derivată din parametrii scorului OPTIMIZE-HF[9] ce a inclus indicii hematologici atât ca variabile dihotomice, cât și ca variabile continue, RNL și RML au fost predictori independenți ai supraviețuirii în spital, modelele de predicție derivate prin adăugarea lor având putere predictivă superioară celui inițial.

În analiza Cox ce a cuprins toți trei indicii hematologici simultan, atât alături de parametrii de predicție specifici cohortei noastre, cât și alături de parametrii derivați din scorul OPTIMIZE-HF, RNL și RML, evaluate ca variabile continue sau dihotomice, au rămas predictori independenți pentru decesul în spital, depășind puterea predictivă a RTL care a fost exclus din etapa finală a regresiei.

Majoritatea lucrărilor anterioare a demonstrat utilitatea predictivă fie a RNL fie a RTL pentru mortalitatea în spital a pacienților cu insuficiență cardiacă [4,18,31–35], fără a compara direct puterea lor predictivă. Sadeghi și colaboratorii au fost singurii care au evaluat mai multe rapoarte hematologice simultan la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracție de ejecție redusă, între care RNL și RTL [14].

În studiul nostru, în analiza curbei ROC, RNL a avut o AUC de 0.789 (95%CI 0.729 – 0.848, < 0.001) pentru predicția mortalității pe termen scurt. Valoarea limită stabilită prin tertila

superioară a fost > 3.68 , asociind o sensibilitate de 78.38%, specificitate de 67.20% și un raport al cotelor de 7.68 (95%CI 3.48 – 16.97, $p < 0.001$) pentru riscul de deces în spital. În cohorta studiată de Turfan și coautorii, RNL a prezis mortalitatea în spital cu AUC de 0.687 și o valoare > 4.78 cu sensibilitate de 66.7% și specificitate de 60.5% [31]. Într-un lot de 179 pacienți cu insuficiență cardiacă cronică, RNL a fost corelat cu mortalitatea în spital cu AUC de 0.885 (95%CI 0.799 – 0.971, $p < 0.05$) și o valoare limită > 3.317 , cu specificitate de 68.1% și sensibilitate de 100% [36]. În studiul realizat de Sadeghi și colaboratorii la pacienți cu insuficiență cardiacă și FEVS redusă, RNL a înregistrat o AUC de 0.708 pentru asocierea cu mortalitatea în spital. În analiza multivariată, RNL a păstrat puterea predictivă independentă în cohortele studiate de Turfan [31] și Ostrowska [32], însă nu și în lotul analizat de Sadeghi[14], cu mențiunea că acesta din urmă a inclus cea mai mică cohortă, doar cu FEVS redusă.

RTL a fost studiat în relație cu supraviețuirea pe termen scurt la pacienții cu insuficiență cardiacă de Pourafkari și colaboratorii, care nu au găsit o corelație între cele două variabile într-un lot mic de 60 pacienți [35] și de către Sadeghi și coautorii care au demonstrat asocierea RTL cu mortalitatea în spital în analiza univariată cu AUC de 0.620, însă nu și în analiza multivariată[14]. Aceste rezultate au fost similare cu cele dovedite în lotul de studiu actual, respectiv o asociere univariată cu AUC de 0.658 (95%CI 0.567 – 0.750) și o valoare limită > 154.78 cu sensibilitate 54.05%, specificitate 67.40% și un raport al cotelor de 2.71 (95%CI 1.40 – 5.25, $p = 0.003$) risc.

Așadar, spre deosebire de studiile anterioare, am demonstrat rolul predictiv semnificativ, independent al RNL și RML pentru mortalitatea în spital a pacienților cu insuficiență cardiacă și am obținut rezultate similare în ceea ce privește relația RNL și RML cu evenimentul advers, superioare celor obținute pentru RTL. Explicația acestei corelații derivă din rolul multidirecțional de stimulare a genezei și funcției celulare hematologice de către insuficiența cardiacă și inflamația sistemică. Ele declanșează activarea și recrutarea monocitelor prin multiple căi de semnalizare intercelulară [26]. După eliberarea din rezervorul splenic și medular, monocitele în exces se cantonează la nivel miocardic, ducând la progresia fibrozei cardiace și agravarea insuficienței cardiace [37,38]. La nivel sistemic, efectul lor va fi de activare și recrutare a altor celule inflamatorii prin semnalizarea citokinică [37]. Citokinele circulante secretate de monocite sau cele eliberate ca răspuns la congestia sistemică, pot induce apoptoza limfocitară [26]. Activarea axei hipotalamo-hipofizară-suprarenaliană va induce creșterea nivelului cortizolului și

a catecolaminelor, de asemenea influențând atât numărul cât și funcția limfocitelor circulante [27].

Concomitent, citokinele proinflamatorii, lipopolizaharidele și semnalele hipoxice întârzie apoptoza neutrofilelor [39,40]. Creșterea eliberării sistemice de factori de stimulare a granulocitelor și a coloniilor granulocito-macrofagice contribuie, de asemenea, la creșterea duratei de viață și a numărului de neutrofile circulante [41]. În consecință, în insuficiența cardiacă un număr crescut de neutrofile cu durată extinsă de viață în circulația sangvină și funcții efectorii prelungite, se transformă în factori nocivi pentru țesutul miocardic și endoteliu, ducând la agravarea condiției cardiace [25].

Pornind de la aceste căi fiziopatologice interdependente, monocitoza a fost asociată cu creșterea mortalității de orice cauză pe termen lung a pacienților cu insuficiență cardiacă atât cu FEVS scăzută [42] cât și păstrată [43]. Limfopenia a fost corelată cu creșterea mortalității pe termen scurt [44,45] și respitalizările pentru insuficiență cardiacă agravată [44], iar neutropenia s-a asociat cu severitatea disfuncției ventriculare stângi [46]. La pacienții cu infarct miocardic, neutrofilia a prezis dezvoltarea insuficienței cardiace acute [47], în timp ce atât trombopenia cât și trombocitoza au fost corelate cu mortalitatea crescută [48].

Așadar, monocitele, neutrofilele, limfocitele și trombocitele joacă roluri diferite în progresia fibrozei miocardice, persistența inflamației sistemice, perpetuarea leziunii endoteliale sau accentuarea disfuncției ventriculare stângi, ducând la agravarea insuficienței cardiace și creșterea mortalității. Afectarea liniilor celulare hematologice nu este numai un rezultat al progresiei insuficienței cardiace, dar și un factor favorizant pentru acest proces, explicând corelația cu severitatea afectării miocardice și mortalitatea crescută în fazele acute de inflamație. În consecință, așa cum am demonstrat în acest studiu, rapoartele lor, combinând legăturile dintre fiecare tip celular și insuficiența cardiacă, au sporit puterea statistică în comparație cu fiecare linie celulară evaluată individual în predicția prognosticului pe termen scurt.

Cea mai bună putere predictivă pe termen scurt a fost a RML[49], raport ce a asociat cel mai mare risc de mortalitate în regresiiile multivariate. Cum toate rapoartele cuprind numărul de limfocite, ipoteza este că performanța se datorează monocitelor și rolului lor direct în progresia insuficienței cardiace [37,38], precum și efectul lor asupra celorlalte celule hematologice dar și inflamatorii prin sistemul de semnalizare citokinic [26,27,39,40]. RML a fost corelat cu

parametrii incluși în ecuațiile multivariate și performanța lui a fost superioară altor biomakeri clinici, biologici sau ecografici, subliniind aplicabilitatea lui clinică.

4.3 Durata spitalizării

Cercetarea de până acum concentrată asupra indicilor hematologici în relația cu spitalizarea în insuficiența cardiacă a evaluat puterea predictivă a biomarkerilor pentru respitalizare, însă nu și relația cu durata spitalizării, la pacienții deja internați.

În studiul publicat de Uthamalingam și colaboratorii, pacienții cu cele mai mari valori ale RNL în tertila superioară, evaluați după o primă internare pentru decompensarea acută a insuficienței cardiace, au avut un risc semnificativ mai mare de a necesita o reinternare pentru agravarea aceleiași patologii în decurs de 30 zile, comparativ cu cei cu valori în tertila medie (OR 3.46, 95%CI 2.11 – 5.68, $p < 0.001$)[18]. Același risc crescut de reinternare a fost observat și la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă studiați de Yan și coautorii[33]. După o durată medie de urmărire de 18 luni, cei cu valori ale RNL în tertila superioară au avut un risc semnificativ mai mare de a necesita internare pentru insuficiența cardiacă [33].

Utilitatea predictivă pentru spitalizarea pentru insuficiență cardiacă a fost dovedită și pentru RML. Gijsberts și colaboratorii au urmărit timp de 3 ani o cohortă de 1754 pacienți care au efectuat angiografie coronariană pentru boala cardiacă ischemică atât stabilă cât și instabilă și au demonstrat la acest lot că RML este un predictor independent pentru spitalizările pentru insuficiență cardiacă[17].

În studiul de față am urmărit corelația indicilor hematologici cu durata prelungită a spitalizării, acest parametru în sine fiind un marker al severității insuficienței cardiace[50]. Toate cele trei rapoarte hematologice au fost predictorii pentru internarea prelungită, cele mai bune valori în analiza C-statistică fiind obținute pentru RNL și RML (AUC 0.681, 95%CI 0.644 – 0.717, respectiv 0.695, 95%CI 0.658 – 0.732), atât în comparația cu RTL cât și cu numărările celulare hematologice individuale. Mai mult, comparând puterea lor predictivă cu cea a altor biomarkeri, am demonstrat superioritatea RNL și RML în analiza c-statistică față de valorile vârstei, semnelor vitale, creatininei, hemoglobinei, ionogramei, VSH și non-inferioritatea față de clasa NYHA, FEVS, PAPS, troponina Ths, PCR. Dintre parametrii analizați, singurul cu putere predictivă superioară a fost NT-proBNP.

În analiza multivariată, toate cele trei rapoarte evaluate ca variabile dihotomice și-au menținut puterea predictivă pentru durata prelungită a spitalizării, alături de valoarea NT-proBNP, hemoglobinei, frecvenței cardiace, prezenței dispneei de repaus și revărsatului pericardic. În regresia multivariată ce a inclus indicii hematologici ca variabile continue, RML a fost singurul cu putere predictivă independentă, în timp ce RNL s-a aflat la limita semnificației statistice.

În analiza multivariată ce a inclus simultan toți trei indicii hematologici, atât ca variabile dihotomice, cât și ca variabile continue, alături de parametrii de predicție identificați în cohorta de studiu, RML a fost singurul predictor independent. Prezența RML a exclus din etapa finală a regresiiilor multivariate atât RNL cât și RTL. Așadar, pentru astimarea duratei prelungite a internării, dintre rapoartele studiate, RML a fost cel mai puternic predictor[49].

4.4 Mortalitatea de orice cauză pe termen lung

Supraviețuirea pe termen lung a pacienților cu insuficiență cardiacă și relația cu indicii hematologici a fost studiată anterior, majoritatea studiilor evaluând RNL[4].

Tertila superioară a RNL a fost asociată cu un risc de 2.1 ori mai mare de mortalitate (95%CI 1.53 – 2.88, $p < 0.001$) comparativ cu prima terțilă, la pacienți cu un episod de decompensare a insuficienței cardiace cronice, pe durata de urmărire de 26 luni [18]. Într-un studiu similar al prognosticului pacienților cu insuficiență cardiacă după un episod de agravare ce a impus spitalizarea, urmăriți pe o durată medie de 28.6 ± 20.7 luni, Huang și colaboratorii au demonstrat rolul prognostic al RNL atât în analiza univariată (OR 1.160, 95%CI 1.112 – 1.210, $p < 0.01$), cât și în cea multivariată alături de NT-proBNP (OR 1.137, 95%CI 1.015 – 1.274, $p = 0.03$) sau alături de vârstă, sex, tensiunea arterială medie, fracția de ejeție a ventriculului stâng, valorile sodiului seric, hemoglobinei, ratei de filtrare glomerulară și tratamentul cu blocați ai sistemului renin-angiotensină aldosteron, beta-blocante și spironolactonă (OR 1.162, 95%CI 1.094 – 1.235, $p < 0.01$)[51].

Utilitatea predictivă a RNL a fost demonstrată și la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată urmăriți pe o durată medie de 11.3 luni, la care riscul de deces a fost de 1.86 ori (95%CI 1.07 – 3.14, $p = 0.03$) mai mare la cei cu valori ale RNL în tertila superioară în comparație cu cei din tertila inferioară[52].

RNL a fost predictor independent de mortalitate de orice cauză (OR 1.039, 95%CI 1.007 – 1.073, $p = 0.016$), alături de vârstă, sex, valoarea albuminei plasmatice și a NT-proBNP și într-o cohortă de 306 pacienți cu insuficiență cardiacă și vârsta peste 60 ani, urmăriți pe o durată medie de 471 zile [53]. De asemenea, la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție sub 35%, tertila superioară RNL a asociat un risc de 1.43 ori mai mare (95%CI 1.1 – 1.85, $p = 0.006$) de deces de orice cauză în timpul de urmărire de 660 zile[19].

Și în cohorta noastră valoarea RNL a fost corelată cu mortalitatea de orice cauză pe termen lung. Pacienții cu $RNL > 3.68$ au avut un risc de 1.73 (95%CI 1.50 – 1.99, $p < 0.001$) ori mai mare de deces. În analiza multivariată alături de parametrii specifici identificați în acest studiu pentru predicția supraviețuirii, $RNL > 3.68$ s-a menținut predictor independent cu un risc asociat de 1.58 (95%CI 1.13 – 2.20, $p = 0.007$). În evaluarea multivariată ca variabilă continuă, fiecare creștere cu o unitate a RNL a asociat o creștere a riscului de deces de 1.09 (95%CI 1.02 – 1.15, $p = 0.002$) ori. Și în regresia compusă din parametrii I-PRESERVE, $RNL > 3.68$ a fost predictor independent de mortalitate de orice cauză pe termen lung, asociind un risc de 1.81 (95%CI 1.30 – 2.53, $p < 0.001$), iar fiecare creștere cu o unitate a raportului s-a corelat cu o creștere a riscului de 1.12 (95%CI 1.05 – 1.19, $p < 0.001$) ori.

Pentru utilitatea predictivă a supraviețuirii pe termen lung a RML am identificat un singur studiu ce a investigat o cohortă de 390 pacienți internați pentru agravarea insuficienței cardiace, urmăriți timp de 6 luni[22]. În analiza multivariată, o valoare a RML < 2 a asociat un risc de 2.28 ori mai mare de mortalitate cardiovasculară și de 2.39 ori mai mare de mortalitate de orice cauză, după ajustarea pentru vârstă, clasa NYHA, etiologia ischemică, hipertensiunea arterială, valoarea NT-proBNP, hemoglobinei, ratei de filtrare glomerulară, tratamentul cu beta-blocante sau inhibitori de enzimă de conversie sau sartani [22].

În cohorta noastră, pacienții cu $RML > 0.48$ au avut un risc de 1.87 (95%CI 1.61 – 2.17, $p < 0.001$) ori mai mare de deces de orice cauză pe termen lung. Raportul hematologic evaluat ca variabilă dihotomică a fost validat ca predictor independent de mortalitate în analiza multivariată alături de determinanții prognostici identificați în acest lot, pacienții $RML > 0.48$ asociind un risc de 1.62 (95%CI 1.16 – 2.27, $p = 0.005$) ori mai mare de prognostic negativ, însă evaluarea variabilei ca parametru continuu nu a atins semnificația statistică. Evaluat alături de parametrii I-PRESERVE, atât ca variabilă dihotomică, respectiv $RML > 0.48$ (OR 1.98, 95%CI 1.42 – 2.76, $p < 0.001$), cât și ca variabilă continuă (OR 3.05, 95%CI 1.67 – 5.57, $p < 0.001$ – creștere a riscului

pentru fiecare creștere cu o unitate a raportului), RML a rămas predictor independent pentru mortalitatea pe termen lung.

În ceea ce privește RTL, mai multe studii au corelat valoarea lui cu prognosticul pe termen lung. La 1923 pacienți spitalizați pentru insuficiență cardiacă, în regresia multivariată alături de vârstă, sex, fracția de ejeție ventriculară stângă, valoarea NT-proBNP, sodiului seric, hemoglobinei, ratei de filtrare glomerulară, tratamentul cu inhibitori de enzimă de conversie sau sartani, beta-blocante și spironolactonă, RTL a fost un predictor independent prognostic la 1, 3 și 5 ani de urmărire a pacienților[51]. Într-o cohortă de pacienți internați pentru edem pulmonar acut, în timpul urmăririi medii de 20.8 ± 16.1 luni, predictorii independenți ai mortalității au fost vârstă, tensiunea arterială diastolică, hemoglobina, boala cardiacă ischemică, fracția de ejeție, tratamentul cu inhibitori de enzimă de conversie și RTL[34]. Pacienții cu valoarea RTL în tertila medie au avut un risc de 2.73 ori mai mare de mortalitate comparativ cu cei din tertila inferioară, iar cei din tertila maximă de 5.65 ori mai mare[34].

RTL a fost, de asemenea, predictor independent de mortalitate de orice cauză pe termen lung în analiza multivariată alături de prezența fibrilației atriale, a hiponatremiei și valorile crescute ale lungimii de distribuție a hemoglobinei la 367 pacienți cu insuficiență cardiacă avansată și diabet zaharat [54]. Ye și colaboratorii au confirmat rolul prognostic al RTL [21], demonstrând asocierea dintre cvartilele RTL și mortalitatea de orice cauză în decurs de 6 luni într-un lot de 443 pacienți cu insuficiență cardiacă acut decompensată [21]. În studiul nostru, comparativ cu RNL și RML, RTL a avut putere predictivă mai redusă, inconstant validată în regresia multiplă.

Așadar, similar studiilor anterioare, și în această cohortă cei trei indici hematologici s-au corelat cu mortalitatea pe termen lung. Pornind de la interdependența dintre inflamație și insuficiența cardiacă, reflectată în multiplele modificări suferite de celulele sangvine, relația de predicție a mortalității este explicată mai ales de corelația cu parametrii de severitate discutați inițial, dar și de implicarea acestora în progresia patologiei miocardice. Pacienții cu indici hematologici mai mari au fost pacienții cu forme mai avansate de insuficiență cardiacă, cu prag mai mic de efort și valori mai mari ale biomarkerilor specifici, cu substrat cardiac cu multiple modificări patologice și spectru mai larg de comorbidități. Mai mult chiar, în comparația puterii predictive pentru mortalitatea de orice cauză pe termen lung prin analiza curbei ROC, RNL și RML au fost non-inferioare vârstei, clasei NYHA, FEVS, PAPS, NT-proBNP și superioare dimensiunilor ecografice ale cavităților cardiace și parametrilor biologici precum hemoglobina,

creatinina, RFG_e, ionograma, transaminazele și VSH. În analiza de subgrup, troponina T_{hs} a avut putere predictivă superioară celor două rapoarte, iar în comparația cu PCR valorile c-statistice au fost la limita semnificației.

În regresiiile multivariate ce au inclus toți trei indici hematologici simultan, atât alături de parametrii specifici cohorței noastre, cât și alături de cei derivați din scorul I-PRESERVE, RML a rămas, în majoritatea cazurilor, singurul predictor hematologic independent pentru mortalitatea pe termen lung, eliminând din etapele finale ale regresiiilor pe RNL și RTL.

Așadar, dintre cei trei indici hematologici corelați cu variabilele clinice și paraclinice cu rol predictiv pentru mortalitatea pe termen lung, RNL și RML au avut putere similară sau superioară în estimarea prognosticului negativ pe termen lung comparativ cu biomarkerii consacrați, față de care au avut valoare prognostică independentă, demonstrând utilitatea clinică în evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă.

4.5 Relația indicilor hematologici cu biomarkerii inflamatori

Ipoteza utilității indicilor hematologici în insuficiența cardiacă a fost generată pe baza teoriei rolului esențial al inflamației sistemice în evoluția disfuncției miocardice precum și a relației bidirecționale dintre cele două entități fiziopatologice. Cu toate acestea, foarte puține studii au analizat asocierea dintre biomarkerii inflamatori și rapoartele hematologice în insuficiența cardiacă. Mai mult, din informațiile disponibile la momentul redactării acestui manuscris, am identificat date limitate despre comparația directă a utilității indicilor hematologici cu cea a biomarkerilor de inflamație în insuficiența cardiacă. Multipli cercetători au menționat, ca limitare a studiilor lor, lipsa determinării proteinei C reactive sau a alor biomarkeri de inflamație în cohortele evaluate [18,20,51,55,56].

În analiza unui lot de 638 pacienți cu insuficiență cardiacă agravată, Ostrowska și coautorii au analizat în regresia multivariată utilitatea RNL și proteinei C reactive pentru predicția mortalității în spital, demonstrând puterea lor independentă de identificare a pacienților cu risc crescut[32]. Tasal și colaboratorii, în cercetarea despre rolul RNL în predicția mortalității în spital la pacienții cu insuficiență cardiacă acută care au primit tratament cu levosimendan, au analizat relația de predicție pentru supraviețuire a proteinei C reactive, însă nu și corelația sau valoarea independentă a celor doi biomarkeri[57]. Liu și echipa sa au evaluat relația RNL și PCR

cu severitatea insuficienței cardiace, ambii parametri fiind corelați cu clasele NYHA avansate, însă o comparație directă sau includerea într-o analiza multivariată nu a fost realizată[36].

În cohorta actuală, deși proteina C reactivă și VSH nu au fost disponibile la toți pacienții, am realizat analize de subgrup ale pacienților care aveau aceste valori determinate la internare, pentru a verifica atât corelația cu indicii hematologici cât și impactul lor în analiza multivariată asupra puterii predictive independente ale rapoartelor studiate.

Cele mai strânse corelații directe au fost înregistrate între indicii hematologici și PCR, respectiv RNL ($r = 0.504$, $p < 0.001$), urmat de RML ($r = 0.455$, $p < 0.001$) și RTL ($r = 0.306$, $p < 0.001$). Corelațiile cu VSH au fost mai slabe pentru toate trei rapoartele hematologice: RTL ($r = 0.228$, $p < 0.001$), RNL ($r = 0.182$, $p < 0.001$) și RML ($r = 0.124$, $p = 0.001$).

În regresia Cox ce a inclus parametrii de predicție identificați în cohorta de studiu, VSH și indicii hematologici ca variabile continue, RNL (OR 1.07, $p = 0.050$) a fost singurul indice cu putere predictivă independentă, iar în regresia cu indicii hematologici evaluați ca variabile dihotomice, $RML > 0.48$ (OR 3.35, $p = 0.009$).

Pentru predicția mortalității la distanță, în regresia cu parametrii specifici de predicție identificați în lotul de studiu, PCR și indicii hematologici evaluați ca variabile continue, toate trei rapoartele au fost predictorii independenți. Cel mai mare risc a fost asociat valorilor crescute ale RML (OR 7.99, $p = 0.003$), urmat de RNL (OR 1.16, $p = 0.035$). Pentru predicția mortalității la distanță, în regresia cu PCR și indicii hematologici evaluați ca variabile dihotomice, $RML > 0.48$ (OR 2.32, $p = 0.006$) a fost singurul predictor independent. În regresia multivariată cu VSH, RNL (OR 1.10, $p = 0.010$) ca variabilă continuă, precum și $RNL > 3.68$ (OR 1.96, $p = 0.002$) și $RML > 0.48$ (OR 1.73, $p = 0.032$) ca variabile dihotomice au fost predictorii independenți ai mortalității de orice cauză pe termen lung. În regresia ce a cuprins doar PCR, respectiv VSH și indicii hematologici, atât ca variabile continue cât și ca variabile dihotomice, toate trei rapoartele s-au menținut predictorii independenți ai mortalității de orice cauză pe termen lung.

În analiza multivariată pentru spitalizarea prelungită, alături de variabilele de predicție identificate în această cohortă și PCR, dintre indicii hematologici, $RNL > 3.68$ (OR 2.18, $p = 0.008$) și $RML > 0.48$ (OR 2.02, $p = 0.015$) au fost predictorii independenți cu valoare superioară comparativ cu PCR, care a fost exclus din etapa finală a regresiei în prezența rapoartelor hematologice. În regresia cu VSH, toți trei indicii evaluați ca variabile dihotomice au fost predictorii independenți pentru internarea extinsă, însă nu și în evaluarea ca variabile continue. În

regresia ce a cuprins doar PCR, respectiv VSH și indicii hematologici, atât ca variabile continue cât și ca variabile dihotomice, RNL și RML s-au menținut predictorii independenți ai spitalizării prelungite.

PCR, exponentul principal al inflamației sistemice, crește în insuficiența cardiacă proporțional cu severitatea, reprezentând un factor de predicție al prognosticului negativ deja documentat[58,59]. Prin analiza realizată, am demonstrat puterea predictivă independentă, în unele situații chiar superioară față de markerii inflamatori (VSH și PCR) a RNL și RML în evaluarea riscului de deces pe termen scurt și lung, precum și de spitalizare prelungită a pacienților cu insuficiență cardiacă. Astfel am demonstrat că indicii hematologici, corelați cu parametrii de cuantificare a inflamației și influențați de inflamația sistemică, pot fi parametri fideli de predicție a evoluției pacienților cu insuficiență cardiacă.

4.6 Limitările studiului

Principala limitare a acestui studiu este caracterul retrospectiv al analizei datelor dintr-un singur spital universitar. Internările pacienților din perioada 2011 – 2014 au fost considerate pentru includere pentru a permite o perioadă lungă de urmărire a prognosticului.

Toate datele analizate au fost culese din documentele de externare ale pacienților, ceea ce a făcut evaluarea anumitor variabile asociate cu severitatea insuficienței cardiace, cum ar fi doza zilnică de diuretic sau complicațiile pe durata internării imposibile. În plus, informații despre tratamentul înaintea internării index nu au fost disponibile. Întrucât complianța pacienților la tratamentul propus la internare nu ar fi putut fi verificată, nici aceste date nu au fost incluse în analiză, de altfel depășind scopul nostru de a evalua puterea de predicție a prognosticului pe termen scurt și lung a unor parametri evaluați la momentul primului contact cu pacientul la internare.

În contextul criteriilor stricte de excludere, mortalitatea în spital în cohorta noastră a fost mai redusă decât raportările anterioare, întrucât evenimentele au fost mai probabil cauzate de insuficiența cardiacă terminală și/sau moartea subită cardiacă. Totodată, aplicabilitatea limitelor de cut-off propuse sunt limitate la pacienții cu insuficiență cardiacă ce îndeplinesc aceste criterii.

5. Concluzii și contribuții personale

În acest studiu am demonstrat corelația celor trei indici hematologici (RNL, RML și RTL) cu caracteristicile și severitatea insuficienței cardiace, precum și cu biomarkerii de inflamație dar și cu frecvența asocierii afecțiunilor cardiovasculare și a comorbidităților, reflectând un cumul de risc al pacienților cu insuficiență cardiacă.

În analiza univariată toate trei rapoartele hematologice au fost corelate cu evenimentele urmărite în acest studiu: mortalitatea de orice cauză în timpul internării, spitalizarea prelungită și mortalitatea de orice cauză pe termen lung. Rapoartele au avut o putere de predicție superioară fiecărei numărători celulare evaluate independent. Dintre cele trei, RNL și RML au fost superioare RTL în analiza C-statistică. Pentru prognosticul pe termen scurt, RNL și RML au avut o puterea predictivă non-inferioară sau chiar superioară celorlalți parametri studiați, cu excepția NT-proBNP. Pentru prognosticul pe termen lung, cele două rapoarte hematologice au avut valoare similară NT-proBNP în estimarea mortalității de orice cauză.

În analiza multivariată Cox ce a inclus parametrii de predicție derivați din cohorta de studiu, RML > 0.48 ca variabilă dihotomică și RNL ca variabilă continuă au fost predictori independenți pentru mortalitatea în spital. În regresia Cox ce a inclus parametrii de predicție propuși de scorul OPTIMIZE-HF, RNL > 3.68 și RML > 0.48 ca variabile dihotomice, respectiv RNL și RML ca variabile continue au fost predictori independenți pentru mortalitatea în spital. În analiza Cox în subgrupul pacienților cu VSH determinat la internare, alături de parametrii de predicție identificați anterior, RML > 0.48 ca variabilă dihotomică și RNL ca variabilă continuă au fost predictori independenți pentru mortalitatea în spital. În analizele multivariate ce au inclus toți trei indicii hematologici simultan, în majoritatea cazurilor, atât RNL cât și RML au rămas predictori independenți ai decesului pe termen scurt.

Pentru predicția spitalizării prelungite, în analiza multivariată, toate cele trei rapoarte evaluate ca variabile dihotomice și-au menținut puterea predictivă pentru durata prelungită a spitalizării, alături de parametrii de predicție identificați în cohorta de studiu. În regresia multivariată ce a inclus indicii hematologici ca variabile continue, RML a fost singurul cu putere predictivă independentă, în timp ce RNL s-a aflat la limita semnificației statistice. În analiza ce a inclus PCR, respectiv VSH alături de variabilele de predicție, RNL > 3.68 și RML > 0.48 au fost predictori independenți ai internării prelungite. În analiza ce a cuprins toți trei indicii hematologici simultan, RML a rămas predictor independent pentru spitalizarea extinsă.

Dintre indicii studiați, RNL și RML au fost cei mai puternici predictorii pentru mortalitatea de orice cauză pe termen lung, evaluați atât ca variabile continue cât și ca variabile dihotomice, în regresia multivariată alături de predictorii identificați în cohorta de studiu, dar și alături de parametrii propuși de scorul I-PRESERVE. În analizele de subgrup ce au inclus PCR alături de predictorii menționați, RNL și RML ca variabile continue și $RML > 0.48$ ca variabilă dihotomică au fost predictorii independenți, surclasând puterea statistică a PCR. În analizele de subgrup ce au inclus VSH predictorii menționați, RNL ca variabilă continuă și $RNL > 3.68$, respectiv $RML > 0.48$ ca variabile dihotomice au fost predictorii independenți ai mortalității de orice cauză pe termen lung. În analizele multivariate ce au cuprins toți trei indicii hematologici simultan, dintre aceștia, în majoritatea situațiilor, RML a rămas predictor independent.

5.1 Considerații finale

Indicii hematologici pot fi utilizați ca predictorii independenți, fiabili, auxiliari ai prognosticului negativ la pacienții cu insuficiență cardiacă, fiind ușor de calculat și cost-eficienți.

RNL și RML au fost cei mai puternici predictorii independenți pentru mortalitatea de orice cauză în spital și pentru spitalizarea prelungită la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Pentru estimarea riscului de deces de orice cauză pe termen lung, RML a avut cea mai bună valoare predictivă, similară NT-proBNP și superioară altor parametri studiați.

Valorile de referință $RNL > 3.68$ și $RML > 0.48$ pot fi considerate în evaluarea prognosticului pacienților cu insuficiență cardiacă.

Bibliografie

1. Dick SA, Epelman S. Chronic Heart Failure and Inflammation What Do We Really Know ? *Circ Res.* 2016;(119):159–77.
2. Schiattarella GG, Sequeira V, Ameri P. Distinctive patterns of inflammation across the heart failure syndrome. *Heart Failure Reviews.* Springer; 2020.
3. Eisen A, Benderly M, Behar S, Goldbourt U, Haim M. Inflammation and future risk of symptomatic heart failure in patients with stable coronary artery disease. *Am Heart J.* 2014;167(5):707–14.
4. Delcea C, Buzea CA, Dan GA. The Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Heart Failure: A Comprehensive Review. *Rom J Intern Med.* 2019 Jul 12;57(4):296–314.
5. Whellan DJ, Zhao X, Hernandez AF, Liang L, Peterson ED, Bhatt DL, et al. Predictors of hospital length of stay in heart failure: Findings from get with the guidelines. *J Card Fail.* 2011 Aug 1;17(8):649–56.
6. Nechita AC, Enache V, Stroi AM, Ploesteanu RL, Delcea C, Stamate CS. Clinical, biological, echocardiographic and therapeutic determinants of the length of hospital stay of patients with acute heart failure. *J Med Life.* 2013;6(4):440–5.
7. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography’s guidelines and standards committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiograph. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(12):1440–63.
8. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(2):107–33.
9. Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. 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;(52):347–56.
10. Komajda M, Carson PE, Hetzel S, McKelvie R, McMurray J, Ptaszynska A, et al. Factors associated with outcome in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Hear Fail.* 2011 Jan;4(1):27–35.
11. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the Areas under Two or More Correlated Receiver Operating Characteristic Curves: A Nonparametric Approach. *Biometrics.* 1988;
12. Ertem AG, Yayla C, Acar B, Kirbas O, Unal S, Uzel Sener M, et al. Relation between lymphocyte to monocyte ratio and short-term mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Clin Respir J.* 2018 Feb;12(2):580–6.
13. Zhang H, Li J, Chen X, Wu N, Xie W, Tang H, et al. Association of Systemic Inflammation Score With Atrial Fibrillation: A Case-Control Study With Propensity Score Matching. *Hear Lung Circ.* 2018 Apr;27(4):489–96.
14. Taban Sadeghi M, Esgandarian I, Nouri-Vaskeh M, Golmohammadi A, Rahvar N, Teimourizad A. Role of circulatory leukocyte based indices in short-term mortality of patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Med Pharm Reports.* 2020;93(4):351–6.
15. Wang X, Fan X, Ji S, Ma A, Wang T. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in heart failure patients. *Clin Chim Acta.* 2018;485(April):44–9.
16. Haybar H, Pezeshki SMS, Saki N. Evaluation of complete blood count parameters in cardiovascular diseases: An early indicator of prognosis? *Exp Mol Pathol.* 2019;110(August 2018):104267.
17. Gijssberts CM, Ellenbroek GHJM, ten Berg MJ, Huisman A, van Solinge WW, Lam CS, et al. Effect of Monocyte-to-Lymphocyte Ratio on Heart Failure Characteristics and Hospitalizations in a Coronary Angiography Cohort. *Am J Cardiol.* 2017;120(6):911–6.
18. Uthamalingam S, Patvardhan E a, Subramanian S, Ahmed W, Martin W, Daley M, et al. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol.* 2011;107(3):433–8.
19. Wasilewski J, Pyka Ł, Hawranek M, Osadnik T, Kurek A, Skrzypek M, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in patients with ischemic and nonischemic heart failure. *Pol Arch Med Wewn.* 2016;126(3):166–73.

20. Durmus E, Kivrak T, Gerin F, Sunbul M, Sari I, Erdogan O. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio are Predictors of Heart Failure. *Arq Bras Cardiol.* 2015;(June 2012):606–13.
21. Ye G, Chen Q, Chen X, Liu Y, Yin T, Meng Q, et al. The prognostic role of platelet-to-lymphocyte ratio in patients with acute heart failure: A cohort study. *Sci Rep.* 2019;9(1):1–8.
22. Silva N, Bettencourt P, Guimarães JT. The lymphocyte-to-monocyte ratio : An added value for death prediction in heart failure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25(11):1033–40.
23. Engström G, Melander O, Hedblad B. Leukocyte count and incidence of hospitalizations due to heart failure. *Circ Hear Fail.* 2009;2(3):217–22.
24. Swirski FK, Nahrendorf M. Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure. *Science.* 2013 Jan 11;339(6116):161–6.
25. Tracchi I, Ghigliotti G, Mura M, Garibaldi S, Spallarossa P, Barisione C, et al. Increased neutrophil lifespan in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(4):378–85.
26. Vaduganathan M, Greene SJ, Butler J, Sabbah HN, Shantsila E, Lip GYH, et al. The immunological axis in heart failure: Importance of the leukocyte differential. *Heart Fail Rev.* 2013;18(6):835–45.
27. Maisel AS, Knowlton KU, Fowler P, Rearden A, Ziegler MG, Motulsky HJ, et al. Adrenergic control of circulating lymphocyte subpopulations. Effects of congestive heart failure, dynamic exercise, and terbutaline treatment. *J Clin Invest.* 1990 Feb;85(2):462–7.
28. Chung I, Lip GYH. Platelets and heart failure. *Eur Heart J.* 2006;27(22):2623–31.
29. Glezeva N, Gilmer JF, Watson CJ, Ledwidge M. A Central Role for Monocyte-Platelet Interactions in Heart Failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2016;21(3):245–61.
30. Rondina MT, Weyrich AS, Zimmerman GA. Platelets as cellular effectors of inflammation in vascular diseases. *Circ Res.* 2013 May 24;112(11):1506–19.
31. Turfan M, Erdogan E, Tasal A, Vatankulu M, Jafarov P, Sonmez O, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and in-hospital mortality in patients with acute heart failure. *Clinics.* 2014;69(3):190–3.
32. Ostrowska M, Ostrowski A, Łuczak M, Jaguszewski M, Adamski P, Bellwon J, et al. Basic laboratory parameters as predictors of in-hospital death in patients with acute decompensated heart failure: data from a large single-centre cohort. *Kardiol Pol.* 2016;75(2):157–63.
33. Yan W, Liu C, Li R, Mu Y, Jia Q, He K. Usefulness of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Predicting Adverse Events in Elderly Patients With Chronic Heart Failure. *Int Heart J.* 2016;57(5):615–21.
34. Demir M, Duyuler PT, Guray U, Celik MC. Platelet to Lymphocyte Ratio on Admission and Prognosis in Patients with Acute Cardiogenic Pulmonary Edema. *J Emerg Med.* 2018;55(4):465–71.
35. Pourafkari L, Wang CK, Tajlil A, Afshar AH, Schwartz M, Nader ND. Platelet-lymphocyte ratio in prediction of outcome of acute heart failure. *Biomark Med.* 2018;12(1):63–70.
36. Liu S, Wang P, Shen P-P, Zhou J-H. Predictive Values of Red Blood Cell Distribution Width in Assessing Severity of Chronic Heart Failure. *Med Sci Monit.* 2016;22:2119–25.
37. Shahid F, Lip GYH, Shantsila E. Role of monocytes in heart failure and atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(3):1–17.
38. Swirski FK, Nahrendorf M, Etzrodt M, Wildgruber M, Cortez-Retamozo V, Panizzi P, et al. Identification of splenic reservoir monocytes and their deployment to inflammatory sites. *Science (80-).* 2009 Jul 31;325(5940):612–6.
39. Colotta F, Re F, Polentarutti N, Sozzani S, Mantovani A. Modulation of granulocyte survival and programmed cell death by cytokines and bacterial products. *Blood.* 1992;80(8):2012–20.
40. Hannah S, Mecklenburgh K, Rahman I, Bellingan GJ, Greening A, Haslett C, et al. Hypoxia prolongs neutrophil survival in vitro. *FEBS Lett.* 1995 Sep 25;372(2–3):233–7.
41. Raffaghello L, Bianchi G, Bertolotto M, Montecucco F, Busca A, Dallegri F, et al. Human Mesenchymal Stem Cells Inhibit Neutrophil Apoptosis: A Model for Neutrophil Preservation in the Bone Marrow Niche. *Stem Cells.* 2008 Jan;26(1):151–62.
42. Greene SJ, Harinstein ME, Vaduganathan M, Subačius H, Konstam MA, Zannad F, et al. Prognostic value of monocyte count in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction (from the EVEREST Trial). *Am J Cardiol.* 2012;110(11):1657–62.

43. Shantsila E, Bialiuk N, Navitski D, Pyrochkin A, Gill PS, Pyrochkin V, et al. Blood leukocytes in heart failure with preserved ejection fraction: Impact on prognosis. *Int J Cardiol.* 2012;155(2):337–8.
44. Milo-Cotter O, Teerlink JR, Metra M, Felker GM, Ponikowski P, Voors AA, et al. Low lymphocyte ratio as a novel prognostic factor in acute heart failure: Results from the Pre-RELAX-AHF study. *Cardiology.* 2011;117(3):190–6.
45. Carubelli V, Bonadei I, Castrini AI, Gorga E, Ravera A, Lombardi C, et al. Prognostic value of the absolute lymphocyte count in patients admitted for acute heart failure. *J Cardiovasc Med.* 2017;18(11):859–65.
46. Rudolph V, Rudolph TK, Hennings JC, Blankenberg S, Schnabel R, Steven D, et al. Activation of polymorphonuclear neutrophils in patients with impaired left ventricular function. *Free Radic Biol Med.* 2007;43(8):1189–96.
47. Kyne L, Hausdorff JM, Knight E, Dukas L, Azhar G, Wei JY. Neutrophilia and congestive heart failure after acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2000;139(1 I):94–100.
48. Song PS, Ahn KT, Jeong J-O, Jeon K-H, Song Y Bin, Gwon H-C, et al. Association of baseline platelet count with all-cause mortality after acute myocardial infarction. *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care.* 2020 May 14;204887262092525.
49. Delcea C, Buzea CA, Vijan A, Draghici A, Stoichitoiu LE, Dan GA. Comparative role of hematological indices for the assessment of in-hospital outcome of heart failure patients. *Scand Cardiovasc J.* 2021;
50. Zaprutko J, Michalak M, Nowicka A, Dankowski R, Drozd J, Ponikowski P, et al. Hospitalisation length and prognosis in heart failure patients. *Kardiol Pol.* 2017;
51. Huang WM, Cheng HM, Huang CJ, Guo CY, Lu DY, Lee CW, et al. Hemographic indices are associated with mortality in acute heart failure /692/4019/592/75/74 /692/4019/592/75/230 article. *Sci Rep.* 2017;7(1):1–9.
52. Benites-Zapata V a., Hernandez A V., Nagarajan V, Cauthen C a., Starling RC, Wilson Tang WH. Usefulness of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Risk Stratification of Patients With Advanced Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2015;115(1):57–61.
53. Fu S, Xie L, Li D, Ye P, Luo L. The predictive capacity and additional prognostic power of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in Chinese elderly with chronic heart failure. *Clin Interv Aging.* 2015;10:359–65.
54. Siedlecki Ł, Szyguła-Jurkiewicz B, Szczurek W, Pyka Ł, Niedziela J, Gašior M. Mortality risk factors in patients with advanced heart failure and diabetes mellitus. *Kardiol Pol.* 2019;77(6):604–9.
55. Uçar FM, Açar B, Gul M, Özeke Ö, Aydogdu S. The association between platelet/lymphocyte ratio and coronary artery disease severity in asymptomatic low ejection fraction patients. *Korean Circ J.* 2016;46(6):821–6.
56. Papageorgiou N, Falconer D, Ioannou A, Wongwarawipat T, Barra S, Tousoulis D, et al. Full blood count as potential predictor of outcomes in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Sci Rep.* 2019 Dec 1;9(1).
57. Tasal A, Erturk M, Uyarel H, Karakurt H, Bacaksiz A, Vatankulu MA, et al. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio for predicting in-hospital mortality after levosimendan infusion in patients with acute decompensated heart failure. *J Cardiol.* 2014;63(6):418–23.
58. Alonso-Martínez JL, Llorente-Diez B, Echegaray-Agara M, Olaz-Preciado F, Urbietta-Echezarreta M, González-Arencibia C. C-reactive protein as a predictor of improvement and readmission in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2002 Jun;4(3):331–6.
59. Anand IS, Latini R, Florea VG, Kuskowski MA, Rector T, Masson S, et al. C-reactive protein in heart failure: Prognostic value and the effect of Valsartan. *Circulation.* 2005 Sep 6;112(10):1428–34.