

Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”
Cluj-Napoca
Facultatea de Medicină

Teză de doctorat

**IMPACTUL PARAMETRILOR
CLINICO-BIOLOGICI ASUPRA
PROGNOSTICULUI INSUFICIENȚEI
CARDIACE LA VÂRSTNICI**

REZUMAT

Conducător științific :
Prof. Dr. Olimpia Ghidrai

Doctorand :
Antonia Macarie

2010

CUPRINS

Capitolul I. Insuficiența cardiacă – stadiul actual al cunoașterii	pag. 4
I.1. Introducere.....	pag. 4
I.2. Epidemiologie.....	pag. 5
I.3. Fiziopatologie.....	pag. 7
I.4. Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție normală.....	pag. 11
I.5. Modificări ale aparatului cardiovascular la vârstnici.....	pag. 12
I.6. Factori prognostici.....	pag. 14
I.6.1. Anemia.....	pag. 15
I.6.2. Boala renală cronică.....	pag. 20
I.6.3. Inflamația.....	pag. 26
I.6.4. Acidul uric.....	pag. 28
I.6.5. Peptidul natriuretic atrial.....	pag.
31 I.6.6. Alți factori.....	pag. 33
Capitolul II. Predictorii ai decesului în insuficiență cardiacă la vârstnici	pag. 37
II.1. Introducere.....	pag. 37
II.2. Obiective.....	pag. 38
II.3. Material și metodă.....	pag. 38
II.3.1. Criterii de includere.....	pag. 38
II.3.2. Criterii de excludere.....	pag. 38
II.3.3. Variabile cuantificate.....	pag. 39
II.3.4. Analiza statistică.....	pag. 42
II.4. Rezultate.....	pag. 44
II.5. Discuții.....	pag. 78
II.6. Concluzii.....	pag. 90
Capitolul III. Factori prognostici pentru reinternările pacienților vârstnici cu insuficiență cardiacă	pag. 92
III.1. Introducere.....	pag. 92
III.2. Obiective.....	pag. 92
III.3. Material și metodă.....	pag. 93
III.4. Rezultate.....	pag. 93
III.5. Discuții.....	pag. 109
III.6. Concluzii.....	pag. 112
Capitolul IV. Markerii de severitate ai disfuncției diastolice la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție normală	pag. 113
IV.1. Introducere.....	pag. 113
IV.2. Obiective.....	pag. 114
IV.3. Material și metodă.....	pag. 114
IV.4. Rezultate.....	pag. 115
IV.5. Discuții.....	pag. 129
IV.6. Concluzii.....	pag. 132
Concluzii finale	pag. 133
Bibliografie	pag. 135

Cuvinte cheie : insuficiența cardiacă, vârstnici, anemie, boală renală cronică, inflamație, mortalitate, reinternări

INTRODUCERE

Insuficiența cardiacă este o problemă de sănătate majoră, a cărei incidență este în continuă creștere, în ciuda numeroaselor mijloace de diagnostic și tratament. O definiție larg acceptată a insuficienței cardiace este dificil de formulat, datorită existenței mai multor factori etiologici implicați în apariția ei, a mecanismelor fiziopatologice intricate și a efectelor extinse, pe care le are evoluția bolii asupra organismului.

Incidența insuficienței cardiace este mare la vârstnici, practic, această categorie socială fiind cea mai afectată. Prezența la pacienții vârstnici a unor patologii cronice, a unor conjuncturi speciale socio-economice, face ca managementul insuficienței cardiace să fie extrem de dificil. Există și alți factori care contribuie la impactul scăzut al terapiei insuficienței cardiace : necomplianța pacienților la tratament, dieta restrictivă, activitatea fizică redusă, și, nu în ultimul rând, aderența scăzută a medicilor la ghidurile de tratament în vigoare. Relativ puține studii s-au ocupat cu cercetarea factorilor predictivi pentru mortalitatea și morbiditatea acestei boli la bătrâni.

Determinarea unui prognostic relativ corect pentru pacienții cu insuficiență cardiacă este o sarcină complexă și dificilă. Etiologia, vârsta, comorbiditățile și variabilitatea individuală a insuficienței cardiace, sunt elemente care trebuie luate în calcul atunci când se încearcă estimarea evoluției pacientului. Factorii care influențează boala trebuie cunoscuți pentru a se încerca îmbunătățirea prognosticului prin terapie specifică asupra fiecărui element predictiv negativ.

Unul din stigmatele îmbătrânirii este creșterea prevalenței comorbidităților și sindroamelor geriatrice. Există câteva studii care au analizat impactul acestor factori adiționali asupra supraviețuirii vârstnicilor cu insuficiență cardiacă, aceasta fiind o etapă importantă în managementul bolii. Aceste studii iau în calcul factori de prognostic cum ar fi prezența anemiei, funcției renale alterate, sindroamelor pulmonare, deprecierii funcției cognitive, depresiei, hipotensiunii ortostatice și artritei. Alte studii s-au ocupat cu

valoarea prognostică a unor factori metabolici (acidul uric) sau a unor markeri inflamatori (proteina C reactivă - PCR).

PREDICTORI AI DECESULUI ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ LA VÂRSTNICI

Evoluția insuficienței cardiace este destul de diferită de la pacient la pacient. Înțelegerea factorilor care influențează mortalitatea și morbiditatea este necesară pentru a se identifica bolnavii care necesită o monitorizare mai atentă și un tratament mai agresiv.

În prezent, sunt cunoscuți mai mulți factori, care, luați fiecare individual, influențează mai mult sau mai puțin prognosticul insuficienței cardiace : anemia, boala renală cronică, fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS), clasa NYHA, sexul, vârsta, acidul uric, PCR, prezența diabetului zaharat, a fibrilației atriale. Mai puțin cunoscut, însă, este modul în care acești factori acționează simultan asupra bolii. Există unele modele predictive care iau în calcul convergența mai multor date clinice și paraclinice (scorul CHARM, scorul SEATTLE).

Scopul studiului a fost de a determina influența unor parametri clinici și paraclinici asupra mortalității din insuficiența cardiacă la vârstnici. Am urmărit și interacțiunea acestora în cadrul bolii.

Material și metodă : Studiul a fost de tip prospectiv, și a cuprins 178 pacienți cu vârsta peste 65 ani, internați la Clinica Medicală V, Spitalul Clinic Municipal Cluj-Napoca între anii 2006-2008, diagnosticați cu insuficiență cardiacă. Am notat o serie de date clinice (semne și simptome specifice insuficienței cardiace) și am determinat mai mulți parametri sangvini și imagistici pentru fiecare pacient inclus în studiu. Am urmărit evoluția acestor pacienți pe o perioadă de șase luni de la momentul introducerii în studiu.

Rezultate : Pe perioada studiului s-au înregistrat 26 (14,7%) decese. Analiza univariată a demonstrat asocierea deceselor cu clasificarea NYHA ($p < 0,001$), boala ischemică cardiacă ($p = 0,03$), jugularele turgescențe ($p = 0,01$), revărsatul pleural ($p = 0,04$), hemoglobina ($p < 0,001$), ureea ($p < 0,001$), rata filtrării glomerulare (RFG) ($p < 0,001$), acidul uric ($p < 0,001$), PCR ($p < 0,001$), HDL-colesterolul ($p = 0,005$), FEVS ($p < 0,001$), diametrul telesistolic ($p < 0,001$) și diametrul telediastolic ($p = 0,004$). Pentru analiza cât

mai complexă a asocierii posibililor factori prognostici cu decesele s-au calculat mai multe modele folosind regresia Cox. Am determinat următoarele variabile ca fiind corelate independent cu decesele : intervalul de vârstă 70-80 ani (OR – 2,5; p=0,035; fig. 1), clasa NYHA IV (OR – 2,7; p=0,036), anemia (OR – 2,7; p=0,004; fig. 2), valorile crescute ale acidului uric (OR – 4,1; p=0,026; fig. 3), valorile crescute ale HDL-colesterolului (OR – 0,92; p=0,017), valorile PCR crescute peste 3 mg/dl (OR – 2,7; p=0,029) și FEVS redusă (OR – 2,9; p=0,011; fig. 4).

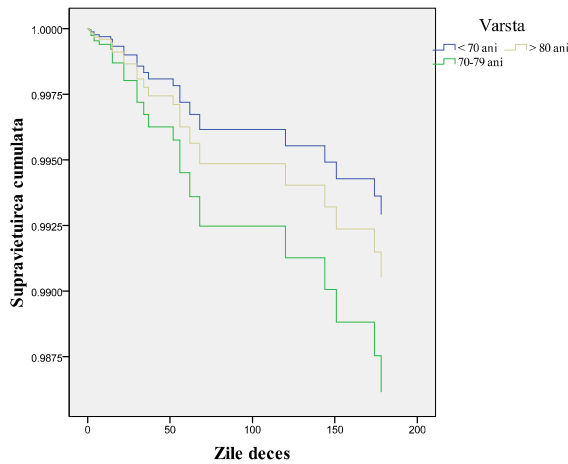


Figura 1. Curba de supraviețuire pentru vârstă

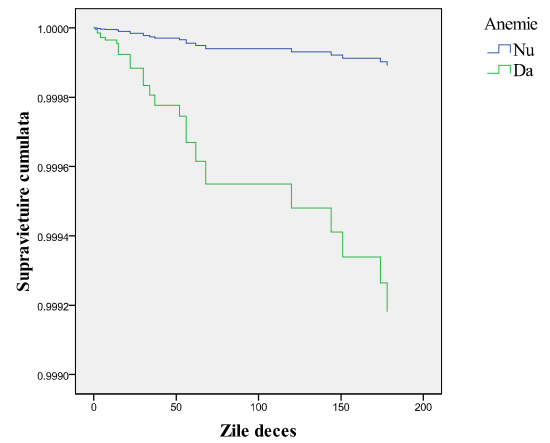


Figura 2. Curba de supraviețuire pentru anemie

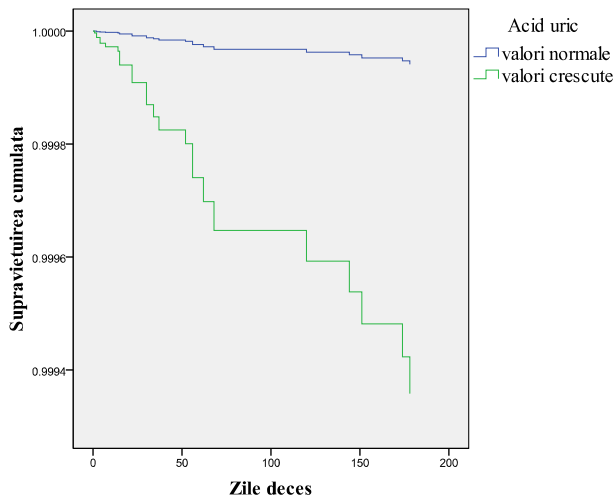


Figura 3. Curba de supraviețuire pentru acidul uric

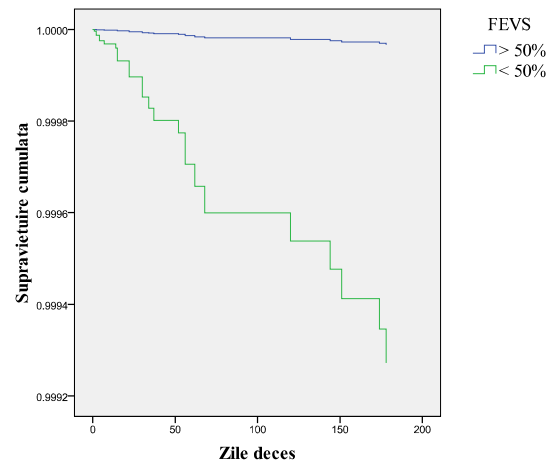


Figura 4. Curba de supraviețuire pentru FEVS

FACTORI PROGNOSTICI PENTRU REINTERNĂRILE PACIENȚILOR VÂRSTNICI CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ

Conform datelor din literatură, aproximativ 30-40% din pacienții cu insuficiență cardiacă se reinternează în următoarele șase luni de la externarea din spital. Studiile demonstrează însă că aproximativ 40% din aceste reinternări ar putea fi prevenite. Respitalizările care nu sunt necesare cresc semnificativ costul managementului bolii. În ultima decadă, noile medicamente și strategiile terapeutice au redus necesitatea spitalizării. Modelele care prezic riscul de reinternare sunt necesare pentru a putea îndrepta clinicianul spre un tratament suficient de complex și intensiv pentru a preveni o noua spitalizare și pentru a îmbunătăți calitatea vieții pacientului.

Scopul cercetării a fost constituirea unui model predictiv pentru reinternările pacienților vârstnici diagnosticați cu insuficiență cardiacă.

Material și metodă : Am examinat același lot ca și în capitolul anterior, din care am exclus pacienții care au decedat la prima internare. În plus am urmărit frecvența reinternărilor pentru decompensări ale insuficienței cardiace pe o perioadă de șase luni din momentul includerii în studiu.

Rezultate : Analiza numărului de reinternări a demonstrat că 34 (20,5%) pacienți au fost respitalizați o singură dată, 18 (10,8%) pacienți au revenit de 2 ori, 8 (4,8%) pacienți au necesitat internare de 3 ori, 7 (4,2%) pacienți au fost reinternăți de 4 ori, iar 99 (59,6%) pacienți nu au fost reinternăți.

Analiza finală multivariată a constatat din crearea mai multor modele folosind testul GLM (general linear model). Am păstrat modelul care a inclus cele mai multe variabile cu semnificație statistică. La analiza intervariabilă am obținut o asocieră între numărul de reinternări și clasa NYHA ($p=0,04$), hemoglobină ($p<0,001$; fig. 5), RFG ($p<0,001$), uree ($p<0,001$) și disfuncție diastolică ($p=0,017$). Nivelurile hemoglobinei au avut cel mai mare efect asupra numărului de reinternări, având o valoare a coeficientului η^2 de 0,197. În ordinea mărimii efectului au urmat RFG ($\eta^2=0,163$), ureea ($\eta^2=0,162$), disfuncția diastolică ($\eta^2=0,072$) și clasa NYHA ($\eta^2=0,06$).

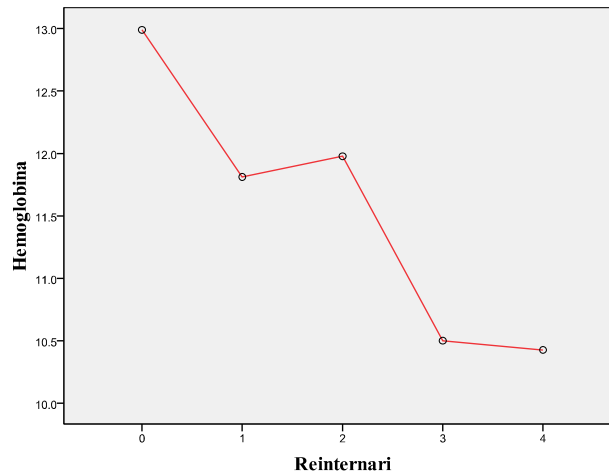


Figura 5. Distribuția reinternărilor în funcție de valorile hemoglobinei

MARKERI DE SEVERITATE AI DISFUNȚIEI DIASTOLICE LA PACIENȚII VÂRSTNICI CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CU FRAȚIE DE EJEȚIE NORMALĂ

Insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție normală (ICFEN) este o entitate des întâlnită la vârstnici. În practica curentă, ecocardiografia Doppler este metoda standard pentru diagnosticarea disfuncției diastolice (substratul ICFEN) și pentru stabilirea gradului de severitate a acesteia. Cel mai folosit sistem de cuantificare se bazează pe măsurătorile Doppler ale fluxului transmitral. Stabilirea severității disfuncției diastolice este necesară pentru un management adecvat al bolii. Modelele propuse iau în calcul o serie de date clinice și paraclinice care au fost corelate, în diverse studii, cu prezența și severitatea disfuncției diastolice.

Scopul studiului a fost de a determina asocierea unor markeri clinici și paraclinici cu gradul severității disfuncției diastolice, cuantificată prin ultrasonografia cardiacă.

Material și metodă : Am luat în studiu 68 pacienți cu insuficiență cardiacă cu FEVS mai mare decât 45%.

Rezultate : Analiza univariată a demonstrat corelația disfuncției diastolice severe cu clasificarea NYHA ($p=0,003$), ureea ($p=0,02$), RFG ($p=0,02$) și NT-proBNP

($p < 0,001$). Pentru analiza multivariată finală am folosit regresia logistică binară, în care am inclus variabilele cu cel mai bun potențial predictor, stabilit prin calculele statistice anterioare. În plus am adăugat vârsta și sexul. Pacienții cu boală renală cronică ($p = 0,05$) au avut probabilitate de 1,7 ori mai mare de a prezenta disfuncție diastolică severă. Valorile NT-proBNP ($p = 0,01$) au determinat un risc de 4 ori mai mare, pentru detectarea unei disfuncții diastolice severe.

CONCLUZII FINALE

1. La vârstnicii cu insuficiență cardiacă există o interacțiune complexă între vârstă, prezența anumitor comorbidități (anemie, boală renală cronică), inflamației și hiperuricemiei.
2. Vârsta avansată este un factor prognostic pentru mortalitatea din insuficiența cardiacă.
3. Statusul clinic al pacienților cu insuficiență cardiacă este sintetizat fidel de clasificarea NYHA și depinde în mod evident de prezența bolii renale cronice și de nivelul inflamației din organism.
4. Clasa NYHA IV crește riscul deceselor și al reinternărilor la vârstnicii cu insuficiență cardiacă.
5. Anemia se află în strânsă interdependență cu boala renală cronică, dar este factor de prognostic independent atât pentru mortalitatea din insuficiența cardiacă, cât și pentru reinternări.
6. Boala renală cronică este asociată independent cu reinternările, dar nu și cu decesele pacienților vârstnici cu insuficiență cardiacă.
7. Inflamația, cuantificată prin nivelurile de PCR, se corelează cu prezența anemiei, a bolii renale cronice și hiperuricemiei, dar este factor predictiv independent pentru decesele din insuficiența cardiacă la vârstnici.
8. Hiperuricemia a crescut mortalitatea vârstnicilor cu insuficiență cardiacă.
9. La vârstnicii cu insuficiența cardiacă, FEVS a depins de prezența fibrilației atriale, hipertensiunii arteriale, bolii renale cronice, de valorile diametrului

telesistolic și a diametrului telediastolic, constituind un important predictor al mortalității.

10. Vârsta avansată și prevalența crescută a sexului feminin, precum și a hipertensiunii arteriale și a bolii cardiace ischemice, sunt caracteristici ale pacienților cu ICFEN.
11. Severitatea disfuncției diastolice la pacienții vârstnici cu ICFEN este corelată independent cu valorile crescute ale NT-proBNP și cu prezența bolii renale cronice.
12. Nivelurile ridicate ale NT-proBNP din ICFEN sunt asociate cu prezența anemiei, bolii renale cronice și cu clasele funcționale NYHA.

CURRICULUM VITAE

NUME : MACARIE
PRENUME : ANTONIA – EUGENIA
DATA NAȘTERII : 11 mai 1969
STAREA CIVILĂ : Căsătorită
LIMBI STRĂINE : Engleză

STUDII

- Liceul Industrial „Unirea” Chimie – Biologie, Târgu Mureș, 1987
- Facultatea de Medicină și Farmacie U.M.F. „Iuliu Hațieganu”, Cluj–Napoca, 1996

ACTIVITATE PROFESIONALĂ

- Rezidențiat – Medicină Internă, 1997 – 2002
- Medic specialist medicină internă, 2002
- Medic specialist medicină internă - Ambulatoriul de Specialitate – Interne, Gherla, 2002 - 2003
- Asistent universitar - Catedra Geriatrie – Gerontologie U.M.F. „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 2003 - prezent
- Medic specialist medicină internă – Spitalul Clinic Municipal, Cluj-Napoca, 2003 - 2008
- Doctorand fără frecvență - U.M.F. „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, sub îndrumarea Prof. Dr. Olimpia Ghidrai (noiembrie 2005 - prezent)
- Medic primar medicină internă - Spitalul Clinic Municipal, Cluj-Napoca, 2008 - prezent

MEMBRU

- Societatea Română de Gerontologie și Geriatrie (2003 – prezent)
- Editor – Human & Veterinary Medicine International Journal of the Bioflux Society (2009 – prezent)

ACTIVITATE ȘTIINȚIFICĂ

Lucrări publicate in extenso în țară (autor):

1. Macarie A., Donca V, Vesa Ș., Ghidrai O. Factori prognostici în insuficiența cardiacă cronică la vârstnici. Clujul Medical 2009;LXXXII (1):10-13.
2. Macarie A., Vesa □. Natriuretic peptide and diastolic heart failure in the elderly. HVM Bioflux 2009;1(1):37-43.
3. Macarie A., Donca V., Vesa Ș., Ghidrai O. Incidența respitalizărilor la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă cronică în funcție de prezența anemiei și a bolii renale cronice. Clujul Medical 2009;LXXXII (3):385-389.

4. Macarie A., Donca V., Vesa Ș., Ghidrai O. Predictori ai mortalității pacienților vârstnici cu insuficiență cardiacă cronică. Clujul Medical 2009;LXXXII (4):529-533.
5. Macarie A., Donca V., Vesa □. Markers of severity of heart failure in the elderly. HVM Bioflux 2009;1(2):81-90.

Lucrări publicate in extenso în țară (coautor):

1. Ghidrai O., Donca V., Haș V., Macarie A., MiHuț S., Badea R. Portal Cavernoma with Segmentary Portal Hypertension in a Hepatitis C Virus Carrier. Romanian Journal of Gastroenterology 1998;7(3):211–214.
2. Ghidrai O., Donca V., MiHuț S., Macarie A., Blendea D., Peter T. Aspecte ale fibrilației atriale la vârstnici. Inima – The Heart 2000;III(1):15 – 19.
3. Lucaciu D., Ghidrai O., Duncea C., Donca V., MiHuț S., Condor A., Militaru V., Macarie A. Modificări electrocardiografice evidențiate prin înregistrare continuă Holter la bolnavii vârstnici aflați în program de hemodializă cronică. Romanian Journal of Gastroenterology 2003;25(2):34 – 40.
4. Ciovescu F., Duncea C., Ghidrai O., Bungărdean C, Crișan S., Rădulescu D, Lucaciu D, Donca V, Macarie A., Buzdugan E. Aspecte clinice și anatomopatologice ale aterosclerozei și trombozei arteriale pulmonare „in situ”. Revista Română de Gerontologie și Geriatrie 2005;26(2)18–22.
5. Vesa Ș., Crișan S., Ghidrai O., Macarie A. The prevalence of some cardiovascular risk factors for deep vein thrombosis in elderly. Revista de Medicina si Farmacie UMF Târgu Mureș 2008;54:80-84.
6. Vesa □., Cri□an S., Macarie A., Teodorescu M. Mediterranean diet and the elderly: a review. HVM Bioflux 2009;1(1):1-7.
7. Vesa □., Cri□an S., Macarie A., Teodorescu M., Ghidrai O., Deep vein thrombosis: risk factors and location of thrombus. HVM Bioflux 2009;1(2):99-109.
8. Vesa Ș., Crișan S., Macarie A., Donca V., Ghidrai O. Factori de risc cardiovasculari în tromboza venoasă profundă la vârstnici. Clujul Medical 2009;LXXXII (4):534-540.

Publicate în rezumat în țară (autor/coautor)

1. Blendea D., Duncea C., Macarie A., Ghidrai O., Lucaciu D., Crișan S. Studiul echo Doppler al morfologiei și funcției auriculare stângi la pacienții cu hipertensiune arterială sistemică. Zilele Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 3-4 decembrie 1998 (volum rezumate p. 170).
2. Ghidrai O., Donca V., MiHuț S., Macarie A., Blendea D., Peter T. Aspecte ale fibrilației atriale la vârstnici. Zilele Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 3-4 decembrie 1998 (volum rezumate p. 168).
3. Ghidrai O., Donca V., MiHuț S., Macarie A., Blendea D., Peter T. Infarctul miocardic acut la vârstnici. Zilele Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 3-4 decembrie 1998 (volum rezumate p. 169).

4. Macarie A. Strategii terapeutice în insuficiența cardiacă la vârstnici. Beneficii și riscuri. Conferință Națională Gerontologie și Geriatrie, Cluj-Napoca, 19-21 mai 2005 (volum rezumate p. 59).
5. Donca V., Duncea C., Ghidrai O., Macarie A., Crișan S., Rădulescu D., Donca S. Hipertensiunea arterială și funcția cognitivă la vârstnici. A 32-a Conferință Națională Gerontologie și Geriatrie, 20-22 octombrie 2005 (volum rezumate p. 46).
6. Ghidrai O., Moșușan C., Donca V., Macarie A. Probleme de tratament ale depresiei la vârstnicii coronarieni. A 32-a Conferință Națională Gerontologie și Geriatrie, 20-22 octombrie 2005 (volum rezumate p. 54).
7. Macarie A., Donca V., Ghidrai O. Modificări cognitive în îmbătrânirea fiziologică. A 32-a Conferință Națională Gerontologie și Geriatrie, 20-22 octombrie 2005 (volum rezumate p. 57).
8. Donca V., Duncea C., Rădulescu D., Lucaciu D., Donca S., Macarie A., Ghidrai O. Variabilitatea circadiană și sezonieră a tensiunii arteriale la vârstnici. Conferință Națională Gerontologie și Geriatrie, Cluj-Napoca, 19-21 mai 2005 (volum rezumate p. 42-43).
9. Macarie A., Donca V., Vesa Ș. Anemia și boala renală cronică – predictorii în insuficiența cardiacă la vârstnici. A 34-a Conferință Națională Gerontologie și Geriatrie. Îmbătrânirea umană între cercetare și practica geriatrică, 1-4 octombrie 2009 (volum rezumate p. 41).

Publicate în rezumat în străinătate (coautor)

1. Donca V., Constantea N., Rădulescu D., Crișan S., Bodolea C., Macarie A., Buzdugan E., Lucaciu D., Duncea C., Donca S. Hypertension as a risk factor for cognitive deterioration in the elderly. Eur Heart J 2008;29(Abstract Supplement):105.
2. Donca V., Constantea N., Rădulescu D., Crisan S., Bodolea C., Macarie A., Buzdugan E., Lucaciu D., Donca S., Stoicescu L., Bunea D. Depression and arterial hypertension in the elderly. JNHA 2009;13(Suppl 1):S238.

Lucrări comunicate

1. Ghidrai O., Donca V., Macarie A. Tratamentul simptomatic paleativ la domiciliu. A XXX-a Conferință Națională Geriatrie-Gerontologie București, 23-25 octombrie 2003.
2. Donca V., Macarie A., Ghidrai O. Insuficiența cardiacă la vârstnic : cauze, diagnostic, tratament. A XXXI-a Conferință Națională Geriatrie-Gerontologie București, 21-23 octombrie 2004.
3. Macarie A., Donca V., Moșușan C., Ghidrai O. Particularități diagnostice și terapeutice ale insuficienței cardiace la vârstnic. A XXXI-a Conferință Națională de Geriatrie-Gerontologie București, 21-23 octombrie 2004.
4. Donca V., Macarie A, Ghidrai O. Prescrierea corectă a medicației la vârstnici. A XXXI-a Conferință Națională de Geriatrie-Gerontologie București, 21-23 octombrie 2004

5. Ghidrai O., Macarie A. Particularități ale fiziologiei și patologiei cardio-vasculare la vârstnic. Seminar Lombardo -Transilvan : Vârstnici : politici, asistență, îngrijire, Cluj-Napoca, 24-25 iunie 2004.
6. Macarie A. Actualități în tratamentul insuficienței cardiace la vârstnici. Al 45 – lea Congres Național De Cardiologie, Poiana Brașov, 23-26 septembrie 2006.
7. Macarie A., Donca V., Vesa Ș. Exercițiile Tai Chi și beneficiile la vârstnici. A 33-a Conferința Națională de Gerontologie și Geriatrie „Îmbătrânirea sănătoasă – prezent și perspective”, 4-7 octombrie 2007 – București.

Colaborator la cursuri postuniversitare

1. Urgențe geriatrice. Clinica Medicală V, UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 15.05 – 26.05.2006.
2. Îmbătrânirea aparatului cardiovascular. Implicații în patologie. Clinica Medicală V, UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 15.03 - 19.03.2010.

“Tuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy
Cluj-Napoca
Faculty of Medicine

Doctoral Thesis

**THE IMPACT OF CLINICAL-
BIOLOGICAL PARAMETERS ON THE
PROGNOSTIC OF HEART FAILURE
IN ELDERLY**

ABSTRACT

Supervisor:
Prof. Olimpia Ghidrai, MD, PhD

Doctoral student:
Antonia Macarie

2010

CONTENTS

Chapter I. Heart failure – present day knowledge	pg. 4
I.1. Introduction.....	pg. 4
I.2. Epidemiology.....	pg. 5
I.3. Physiopathology.....	pg. 7
I.4. Heart failure with normal ejection fraction.....	pg. 11
I.5. Modifications of cardiovascular system in elderly.....	pg. 12
I.6. Prognostic factors.....	pg. 14
I.6.1. Anemia.....	pg. 15
I.6.2. Chronic kidney disease.....	pg. 20
I.6.3. Inflammation.....	pg. 26
I.6.4. Uric acid.....	pg. 28
I.6.5. Atrial natriuretic peptide	pg. 31
I.6.6. Other factors.....	pg. 33
Chapter II. Predictors of death in heart failure in elderly	pg. 37
II.1. Introduction.....	pg. 37
II.2. Objectives.....	pg. 38
II.3. Material and method.....	pg. 38
II.3.1. Inclusion criteria.....	pg. 38
II.3.2. Exclusion criteria.....	pg. 38
II.3.3. Quantified variables.....	pg. 39
II.3.4. Statistical analysis	pg. 42
II.4. Results.....	pg. 44
II.5. Discussions.....	pg. 78
II.6. Conclusions.....	pg. 90
Chapter III. Prognostic factors for the readmissions on elderly patients with heart failure	pg. 92
III.1. Introduction.....	pg. 92
III.2. Objectives	pg. 92
III.3. Material and method	pg. 93
III.4. Results	pg. 93
III.5. Discussions	pg. 109
III.6. Conclusions.....	pg. 112
Chapter IV. Markers of severity of diastolic dysfunction in elderly patients with heart failure with normal ejection fraction	pg. 113
IV.1. Introduction.....	pg. 113
IV.2. Objectives	pg. 114
IV.3. Material and method	pg. 114
IV.4. Results.....	pg. 115
IV.5. Discussions	pg. 129
IV.6. Conclusions	pg. 132
Final conclusions	pg. 133
References	pg. 135

Key words: heart failure, elderly, anemia, chronic kidney disease, inflammation, mortality, readmissions.

INTRODUCTION

Heart failure is a major health problem, whose incidence is rising continuously, despite numerous means of diagnostic and treatment. It is hard to find a widely accepted definition of heart failure, and that is because of the existence of many etiological factors that are implicated in onset of the disease, intricate physiopathological mechanisms and extended effects, that the evolution of disease is having upon the human body.

Incidence of heart failure is high in the elderly, this social category being the most affected. The presence in elderly patients of some chronic disease, of special socio-economic conjuncture, makes the management of heart failure to be extremely difficult. There are other factors that contribute to the low impact of therapy of heart failure: noncompliance of patients, restrictive diet, physical activity and the low adherence of physicians to current guidelines. There are few studies that investigate the predictive factors for mortality and morbidity of heart failure in elderly.

Determination of a relatively correct prognostic of patients with heart failure is a complex and difficult task. Etiology, age, comorbidities and individual variability of heart failure are elements that must be taken into account when the probable course of disease is estimated. Still, factors that influence the disease must be known in order to try an improvement of prognostic by specifically treat every negative predictive element.

One of the marks of aging is an increased prevalence of comorbidities and geriatric syndromes. There are some studies that analyzed the impact of these additional factors on the survival of elderly with heart failure, an important part of disease management. These trials had taken into account prognostic factors like the presence of anemia, altered kidney disease, pulmonary syndromes, altered cognitive function, depression, orthostatic hypotension and arthritis. Other studies investigated the prognostic value of some metabolic factors (uric acid) or inflammatory markers (C-reactive protein - CRP).

PREDICTORS OF DEATH OF ELDERLY WITH HEART FAILURE

Evolution of heart failure is different enough from patient to patient. Understanding of factors that influence the mortality and morbidity is necessary in order to identify the patients that are in need of a more attentive monitorization and more aggressive treatment.

Presently, we know many factors that, taken individually, influence more or less the prognostic of heart failure: anemia, chronic kidney disease, left ventricle ejection fraction (LVEF), NYHA class, sex, age, uric acid, CRP, diabetes mellitus or atrial fibrillation. A less known fact is the modality by which these factors act simultaneously on heart failure. There are some predictive models that take into account the convergence of clinical and paraclinical data (CHARM score, SEATTLE score).

The **objective** of the study was determination of the influence of clinical and paraclinical parameters on the mortality of elderly with heart failure. Also we investigated their interaction along the evolution of heart failure.

Material and method: The study was a prospective one, and it comprised 178 patients aged over 65, diagnosed with heart failure, admitted in 5th Medical Clinic, Municipal Clinic Hospital Cluj-Napoca between 2006 and 2008. We noted a series of clinical data (signs and symptoms related to heart failure), and we determined blood and imagistic parameters for every patient included in study. We followed the evolution of these patients for a period of six months from the moment we included them in study.

Results: For the duration of the study 26 (14.7%) deaths were recorded. Univariate analysis demonstrated the association of deaths with NYHA classification ($p<0.001$), ischemic heart disease ($p=0.03$), jugular venous distention ($p=0.01$), pleural effusion ($p=0.04$), hemoglobin ($p<0.001$), urea ($p<0.001$), glomerular filtration rate (GFR) ($p<0.001$), uric acid ($p<0.001$), CRP ($p<0.001$), HDL-cholesterol ($p=0.005$), telesystolic diameter ($p<0.001$) and telediastolic diameter ($p=0.004$). In order to establish a more complex association, between possible prognostic factors and deaths, several models were created using the Cox regression. We determined that the following variables are independently correlated with deaths: age interval 70-80 years (OR – 2.5; $p=0.035$); fig. 1), NYHA class IV (OR – 2.7; $p=0.036$), anemia (OR – 2.7; $p=0.004$; fig

2), hyperuricemia (OR – 4.1; $p=0.026$; fig 3), high levels of HDL-cholesterol (OR – 0.92; $p=0.017$), high values of CRP (>3 mg/dl) (OR – 2.7; $p=0.029$) and altered LVEF (OR – 2.9; $p=0.011$; fig. 4).

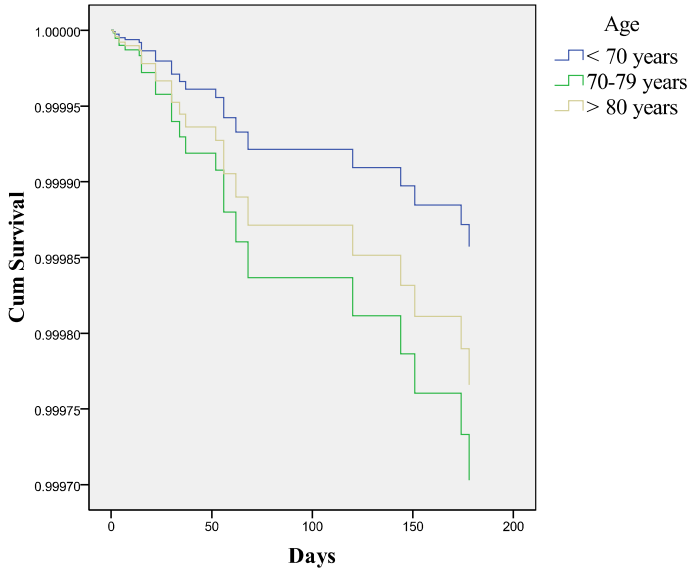


Figure 1. Survival curve for age

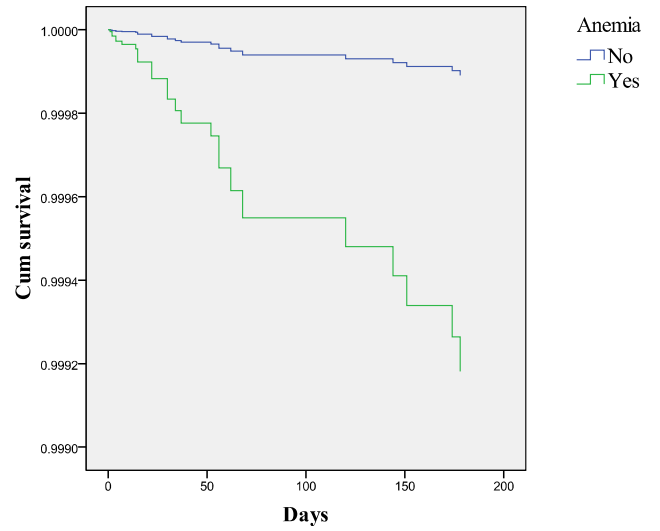


Figure 2. Survival curve for anemia

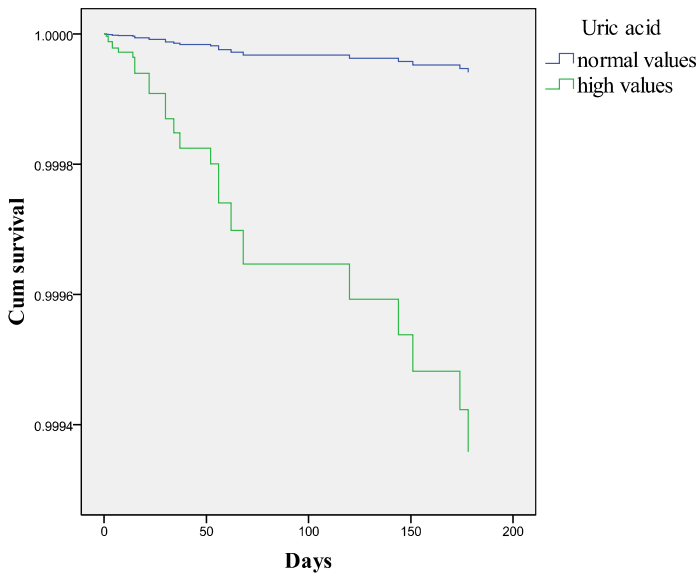


Figure 3. Survival curve for uric acid

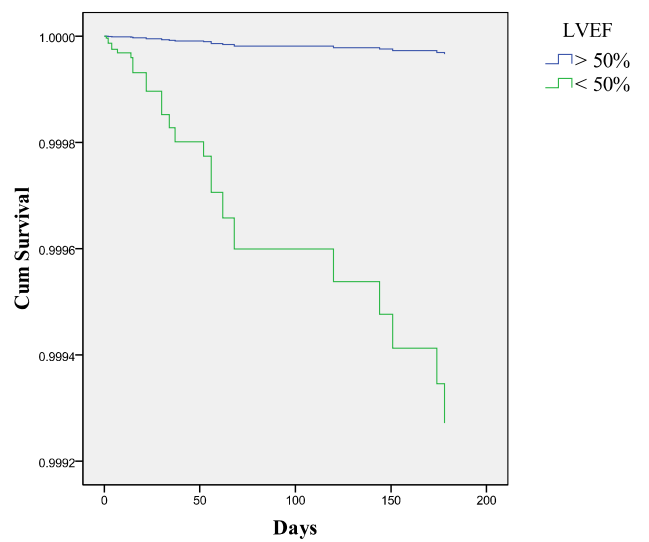


Figure 4. Survival curve for LVEF

PROGNOSTIC FACTORS FOR READMISSIONS OF ELDERLY PATIENTS WITH HEART FAILURE

According to literature data, approximately 30-40% of patients with heart failure are readmitted within six months from first admission. However, studies demonstrate that approximately 40% of these readmissions could be prevented. Readmissions that are not necessary, enhance significantly the overall disease management cost. In the last decade, new drugs and therapeutic strategies have reduced the necessity for hospitalization. Models that predict the risk of readmission are necessary to improve the ability of the physician to elaborate a complex and intensive treatment plan in order to prevent a new hospitalization or poor quality of life for the patient.

The **objective** of research was elaborating of a predictive model for the readmissions of elderly patients with heart failure.

Material and method: We examined the same lot from the previous chapter, from which we excluded patients who died at the first admission. For a period of six months we noted the frequency of readmissions for worsening of heart failure.

Results: Analysis of readmission number demonstrated that 34 (20.5%) patients were readmitted once, 18 (10.8%) patients were readmitted twice, 8 (4.8%) patients were in need of three readmissions, 7 (4.2%) patients were readmitted four times and 99 (56.6%) patients did not need another hospitalization.

The final, multivariate analysis consisted of creating several models, using GLM (general linear model) test. We kept the model that included most variables statistically significant. At the intervariable analysis, we obtained an association between number of readmissions and NYHA class ($p=0.04$), hemoglobin ($p<0.001$; fig. 5), GFR ($p<0.001$), urea ($p<0.001$) and diastolic dysfunction ($p=0.017$). The levels of hemoglobin had the most important effect upon the number of readmissions, having a value of η^2 coefficient of 0.197. Based on the size of the effect, the following parameters were described: GFR ($\eta^2=0.163$), urea ($\eta^2=0.162$), diastolic dysfunction ($\eta^2=0.072$) and NYHA class ($\eta^2=0.06$).

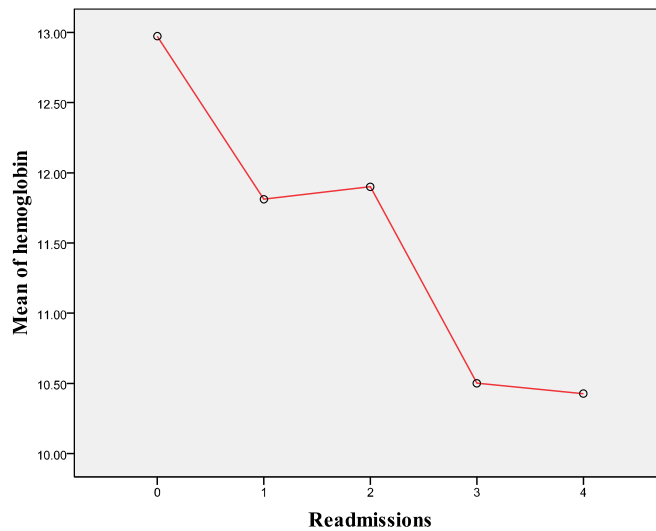


Figure 5. Distribution of readmissions related to values of hemoglobin

MARKERS OF DIASTOLIC DYSFUNCTION SEVERITY IN ELDERLY PATIENTS WITH HEART FAILURE WITH NORMAL EJECTION FRACTION

Heart failure with normal ejection fraction (HFNEF) is an often encountered pathology in the elderly. In current practice, Doppler echocardiography is the standard method for diagnosis of diastolic dysfunction (substrate of HFNEF) and establishing its severity. The most used system for quantification of diastolic dysfunction severity is based on Doppler measuring of transmitral flux. The establishing of diastolic dysfunction severity is necessary for an adequate management of disease. Proposed models have taken into account series of clinical and paraclinical data that were correlated, in several studies, with the presence and severity of diastolic dysfunction.

The **objective** of study was determination of an association between clinical and paraclinical markers with the degree of diastolic dysfunction severity, as quantified by cardiac ultrasonography.

Material and method: We have studied 68 patients with heart failure with LVEF higher than 45%.

Results: Univariate analysis demonstrated the correlation of diastolic dysfunction with NYHA classification ($p=0.003$), urea ($p=0.02$), GFR ($p=0.02$) and NT-proBNP ($p<0.001$). For final multivariate analysis, we used binary logistic regression, in which

we included the best predictive variables, established by previous statistical analysis. We added, also, age and sex. Patients with chronic kidney disease ($p=0.05$) had a probability 1.7 higher to present severe diastolic dysfunction. The values of NT-proBNP ($p=0.01$) determined a risk four times greater, for the detection of a severe diastolic dysfunction.

FINAL CONCLUSIONS

1. In elderly with heart failure there is a complex interaction between age, presence of some comorbidities (anemia, chronic kidney disease), exacerbated inflammation and hyperuricemia.
2. Advanced age is a prognostic factor for mortality in heart failure.
3. Clinical status of patients with heart failure depends evidently on the presence of chronic kidney disease, is related to the level of inflammation in body and is synthesized by NYHA classification.
4. NYHA class IV enhances the risk of deaths and readmission of elderly with heart failure.
5. Anemia is closely interdependent with chronic kidney disease, but is also an independent prognostic factor for mortality and readmissions in heart failure.
6. Chronic kidney disease is independently associated with readmissions, but not with deaths of elderly patients with heart failure.
7. Inflammation, as quantified by levels of CRP, is correlated with the presence of anemia, chronic kidney disease and hyperuricemia, but is an independent predictive factor for deaths in heart failure in the elderly.
8. Hyperuricemia raised the mortality of elderly with heart failure.
9. In elderly with heart failure, LVEF depended on the presence of atrial fibrillation, arterial hypertension, chronic kidney disease, values of telesystolic diameter and telediastolic diameter, and it was an important predictor of mortality.
10. Advanced age and high prevalence of female sex, as well as of arterial hypertension and ischemic heart disease, are characteristic to patients with HFNEF.

11. The severity of diastolic dysfunction in elderly patients with HFNEF is independently correlated with higher levels of NT-proBNP and with the presence of chronic kidney disease.
12. High levels of NT-proBNP in HFNEF are associated with presence of anemia, chronic kidney disease and functional NYHA classes.

CURRICULUM VITAE

SURNAME: MACARIE
FIRST NAME: ANTONIA – EUGENIA
DATE OF BIRTH: 11 May 1969
CIVIL STATUS: Married
FOREIGN LANGUAGES: English

EDUCATION

- Industrial High School “Unirea” Chemistry-Biology, Târgu Mureș, 1987
- Faculty of Medicine and Pharmacy U.M.F. “Iuliu Hațieganu” Cluj–Napoca, 1996

WORK EXPERIENCE

- Residency – Internal Medicine, 1997 – 2002
- Specialist in Internal Medicine, 2002
- Specialist in Internal Medicine – Internal Medicine Ambulatory, Gherla, 2002 - 2003
- Lecturer – Geriatrics-Gerontology Department U.M.F. „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 2003 - present
- Specialist in Internal Medicine – Municipal Clinic Hospital, Cluj-Napoca, 2003 - 2008
- Doctoral student - U.M.F. „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, under supervision from Prof. Dr. Olimpia Ghidrai (November 2005 - present)
- Consultant Internal - Municipal Clinic Hospital, Cluj-Napoca, 2008 - present

MEMBER

- Romanian Society of Geriatrics and Gerontology (2003 – present)
- Editor – Human & Veterinary Medicine International Journal of the Bioflux Society (2009 – present)

SCIENTIFIC ACTIVITY

Papers published in extenso in Romania (author):

6. Macarie A., Donca V, Vesa Ș., Ghidrai O. Factori prognostici în insuficiența cardiacă cronică la vârstnici. Clujul Medical 2009;LXXXII (1):10-13.
7. Macarie A., Vesa □. Natriuretic peptide and diastolic heart failure in the elderly. HVM Bioflux 2009;1(1):37-43.
8. Macarie A., Donca V., Vesa Ș., Ghidrai O. Incidența respitalizărilor la pacienții vârstnici cu insuficiența cardiacă cronică în funcție de prezența anemiei și a bolii renale cronice. Clujul Medical 2009;LXXXII (3):385-389.

9. Macarie A., Donca V., Vesa Ș., Ghidrai O. Predictori ai mortalității pacienților vârstnici cu insuficiența cardiacă cronică. Clujul Medical 2009;LXXXII (4):529-533.
10. Macarie A., Donca V., Vesa □. Markers of severity of heart failure in the elderly. HVM Bioflux 2009;1(2):81-90.

Papers published in extenso in Romania (coauthor):

9. Ghidrai O., Donca V., Haș V., Macarie A., Mihuț S., Badea R. Portal Cavernoma with Segmentary Portal Hypertension in a Hepatitis C Virus Carrier. Romanian Journal of Gastroenterology 1998;7(3):211–214.
10. Ghidrai O., Donca V., Mihuț S., Macarie A., Blendea D., Peter T. Aspecte ale fibrilației atriale la vârstnici. Inima – The Heart 2000;III(1):15 – 19.
11. Lucaciu D., Ghidrai O., Duncea C., Donca V., Mihuț S., Condor A., Militaru V., Macarie A. Modificări electrocardiografice evidențiate prin înregistrare continuă Holter la bolnavii vârstnici aflați în program de hemodializă cronică. Romanian Journal of Gastroenterology 2003;25(2):34 – 40.
12. Ciovicescu F., Duncea C., Ghidrai O., Bungărdean C, Crișan S., Rădulescu D, Lucaciu D, Donca V, Macarie A., Buzdugan E. Aspecte clinice și anatomopatologice ale aterosclerozei și trombozei arteriale pulmonare „in situ”. Revista Română de Gerontologie și Geriatrie 2005;26(2)18–22.
13. Vesa Ș., Crișan S., Ghidrai O., Macarie A. The prevalence of some cardiovascular risk factors for deep vein thrombosis in elderly. Revista de Medicina si Farmacie UMF Târgu Mureș 2008;54:80-84.
14. Vesa □., Crișan S., Macarie A., Teodorescu M. Mediterranean diet and the elderly: a review. HVM Bioflux 2009;1(1):1-7.
15. Vesa □., Crișan S., Macarie A., Teodorescu M., Ghidrai O., Deep vein thrombosis: risk factors and location of thrombus. HVM Bioflux 2009;1(2):99-109.
16. Vesa Ș., Crișan S., Macarie A., Donca V., Ghidrai O. Factori de risc cardiovasculari în tromboza venoasă profundă la vârstnici. Clujul Medical 2009;LXXXII (4):534-540.

Abstracts published in Romania (author/coauthor)

10. Blendea D., Duncea C., Macarie A., Ghidrai O., Lucaciu D., Crișan S. Studiul echo Doppler al morfologiei și funcției auriculare stângi la pacienții cu hipertensiune arterială sistemică. Zilele Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 3-4 decembrie 1998 (volum rezumate p. 170).
11. Ghidrai O., Donca V., Mihuț S., Macarie A., Blendea D., Peter T. Aspecte ale fibrilației atriale la vârstnici. Zilele Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 3-4 decembrie 1998 (volum rezumate p. 168).

12. Ghidrai O., Donca V., Mihuț S., Macarie A., Blendea D., Peter T. Infarctul miocardic acut la vârstnici. Zilele Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 3-4 decembrie 1998 (volum rezumate p. 169).
13. Macarie A. Strategii terapeutice în insuficiența cardiacă la vârstnici. Beneficii și riscuri. Conferință Națională Gerontologie și Geriatrie, Cluj-Napoca, 19-21 mai 2005 (volum rezumate p. 59).
14. Donca V., Duncea C., Ghidrai O., Macarie A., Crișan S., Rădulescu D., Donca S. Hipertensiunea arterială și funcția cognitivă la vârstnici. A 32-a Conferință Națională Gerontologie și Geriatrie, 20-22 octombrie 2005 (volum rezumate p. 46).
15. Ghidrai O., Moșuțan C., Donca V., Macarie A. Probleme de tratament ale depresiei la vârstnicii coronarieni. A 32-a Conferință Națională Gerontologie și Geriatrie, 20-22 octombrie 2005 (volum rezumate p. 54).
16. Macarie A., Donca V., Ghidrai O. Modificări cognitive în îmbătrânirea fiziologică. A 32-a Conferință Națională Gerontologie și Geriatrie, 20-22 octombrie 2005 (volum rezumate p. 57).
17. Donca V., Duncea C., Rădulescu D., Lucaciu D., Donca S., Macarie A., Ghidrai O. Variabilitatea circadiană și sezonieră a tensiunii arteriale la vârstnici. Conferință Națională Gerontologie și Geriatrie, Cluj-Napoca, 19-21 mai 2005 (volum rezumate p. 42-43).
18. Macarie A., Donca V., Vesa Ș. Anemia și boala renală cronică – predictorii în insuficiența cardiacă la vârstnici. A 34-a Conferință Națională Gerontologie și Geriatrie. Îmbătrânirea umană între cercetare și practica geriatrică, 1-4 octombrie 2009 (volum rezumate p. 41).

Abstracts published abroad (co-author)

3. Donca V., Constantea N., Rădulescu D., Crișan S., Bodolea C., Macarie A., Buzdugan E., Lucaciu D., Duncea C., Donca S. Hypertension as a risk factor for cognitive deterioration in the elderly. Eur Heart J 2008;29(Abstract Supplement):105.
4. Donca V., Constantea N., Rădulescu D., Crisan S., Bodolea C., Macarie A., Buzdugan E., Lucaciu D., Donca S., Stoicescu L., Bunea D. Depression and arterial hypertension in the elderly. JNHA 2009;13(Suppl 1):S238.

Oral presentations

8. Ghidrai O., Donca V., Macarie A. Tratamentul simptomatic paleativ la domiciliu. A XXX-a Conferință Națională Geriatrie-Gerontologie București, 23-25 octombrie 2003.
9. Donca V., Macarie A., Ghidrai O. Insuficiența cardiacă la vârstnic : cauze, diagnostic, tratament. A XXXI-a Conferință Națională Geriatrie-Gerontologie București, 21-23 octombrie 2004.

10. Macarie A., Donca V., Moșuțan C., Ghidrai O. Particularități diagnostice și terapeutice ale insuficienței cardiace la vârstnic. A XXXI-a Conferință Națională de Geriatrie-Gerontologie București, 21-23 octombrie 2004.
11. Donca V., Macarie A, Ghidrai O. Prescrierea corectă a medicației la vârstnici. A XXXI-a Conferință Națională de Geriatrie-Gerontologie București, 21-23 octombrie 2004
12. Ghidrai O., Macarie A. Particularități ale fiziologiei și patologiei cardio-vasculare la vârstnic. Seminar Lombardo -Transilvan : Vârstnici : politici, asistență, îngrijire, Cluj-Napoca, 24-25 iunie 2004.
13. Macarie A. Actualități in tratamentul insuficienței cardiace la vârstnici. Al 45 – lea Congres Național De Cardiologie, Poiana Brașov, 23-26 septembrie 2006.
14. Macarie A., Donca V., Vesa Ș. Exercițiile Tai Chi și beneficiile la vârstnici. A 33-a Conferința Națională de Gerontologie și Geriatrie „Îmbătrânirea sănătoasă – prezent și perspective”, 4-7 octombrie 2007 – București.

Co-author of postgraduate courses

3. Urgențe geriatrice. Clinica Medicală V, UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 15.05 – 26.05.2006.
4. Îmbătrânirea aparatului cardiovascular. Implicații în patologie. Clinica Medicală V, UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 15.03 - 19.03.2010.