

Biomarkeri în predicția mortalității și a prognosticului la pacienții cu insuficiență cardiacă

Doctorand **Liviu CRISTESCU**

Conducător de doctorat **Prof. Univ. Dr. Ioan ȚILEA**

Prezenta Teză de doctorat se înscrie în preocupările actuale ale cardiologiei moderne privind rafinarea stratificării riscului și optimizarea evaluării prognostice la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Importanța temei derivă din impactul major al acestei patologii, reflectată prin prevalența ridicată, influența severă asupra calității vieții, frecvența spitalizărilor și reinternărilor și mortalitatea semnificativă asociată, în pofida progreselor terapeutice din ultimele decenii.

Insuficiența cardiacă trebuie înțeleasă ca un sindrom sistemic, rezultat al interacțiunii dintre afectarea miocardică și cardio-renală, inflamația cronică, disfuncția endotelială, activarea neurohormonală și alterările metabolice proteice. Această perspectivă explică heterogenitatea clinică a bolii și variabilitatea evoluției, de la forme cronice stabile până la episoade de decompensare acută cu risc vital. În acest context, identificarea unor biomarkeri capabili să surprindă nu doar severitatea hemodinamică, ci și complexitatea mecanismelor sistemice ale bolii devine esențială pentru individualizarea managementului clinic.

Teza pornește de la ipoteza că biomarkerii consacrați, deși indispensabili, nu sunt întotdeauna suficienți pentru o apreciere și stratificare completă a riscului. NT-proBNP reprezintă standardul actual în evaluarea insuficienței cardiace, însă valoarea sa prognostică poate fi completată prin integrarea altor parametri biologici care reflectă funcția renală, inflamația, perturbările hematologice și statusul nutrițional proteic. Ipoteza centrală a cercetării propune utilizarea de biomarkeri compoziți noi, parțial studiați în cercetarea medicală, derivați din analize uzuale și accesibili în practica curentă, care ar putea crește acuratețea diagnostică, stratificarea, prognosticul și managementul pacienților spitalizați pentru insuficiență cardiacă cronică.

În concordanță cu această ipoteză, obiectivele tezei au vizat evaluarea integrată a unor biomarkeri relevanți pentru principalele mecanisme fiziopatologice implicate în insuficiența cardiacă cronică. A fost analizată valoarea raportului dintre neutrofile și limfocite (NLR) și a raportului dintre trombocite și limfocite (PLR), ca markeri ai inflamației sistemice, în relație cu durata spitalizării și riscul de reinternare. Mai mult, au fost investigate relațiile dintre biomarkerii inflamatori, NT-proBNP și diverse elemente clinice și prognostice. Un obiectiv central l-a constituit evaluarea raportului dintre valorile NT-proBNP și ale albuminei (NTAR), ca biomarker compozit al stresului miocardic și al statusului inflamator-nutrițional, în predicția mortalității intraspitalicești de orice cauză. Totodată, teza a urmărit analiza comparativă a unor biomarkeri emergenți, precum NTAR, raportul dintre lărgimea distribuției eritrocitare și rata de filtrare glomerulară estimată (RGR), raportul dintre lărgimea distribuției eritrocitare și fibrinogen (RFR), în comparație cu markeri consacrați, precum albumina, NT-proBNP, NLR, raportul dintre fibrinogen și albumină (FAR), raportul dintre procentul de neutrofile și albumină (NPAR) și raportul dintre lărgimea distribuției eritrocitare și albumină (RAR), pentru predicția duratei spitalizării, a mortalității intraspitalicești și a mortalității totale la 6 luni.

Fundamentul teoretic al lucrării este reprezentat de analiza critică a principalilor biomarkeri utilizați în diagnosticul, monitorizarea și prognosticul insuficienței cardiace – peptidele natriuretice, troponinele cardiace înalt sensibile, forma solubilă a ST2, galectina-3 și MR-proANP – subliniind superioritatea evaluării integrate a mai multor dimensiuni fiziopatologice față de interpretarea izolată a unui singur biomarker.

Cercetarea proprie s-a bazat pe o bază de date clinică locală constituită în cadrul Secției Clinice Medicină Internă II – Compartiment Cardiologie din Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș, România. Studiile au avut design-uri diferite (retrospectiv, observațional, generator de ipoteze), datele fiind colectate în perioada 1 ianuarie 2022 – 31 august 2024. Cohorta primară a cuprins un număr total de 3.237 de internări consecutive. Contribuția personală a fost structurată în jurul a trei studii publicate în reviste internaționale cotate ISI, dintre care două în cuartila Q1 și unul în cuartila Q2. Respectând protocoalele prestabilite, primul studiu a inclus 427 de internări, corespunzătoare unui număr de 355 de pacienți și a evaluat NLR și PLR ca posibili predictorii ai duratei spitalizării și ai reinternării. Similar, al doilea studiu a inclus 382 de pacienți și a analizat comparativ NTAR, RGR și RFR în relație cu durata spitalizării, mortalitatea intraspitalicească și mortalitatea totală la 6 luni. Al treilea studiu a inclus 542 de internări și a urmărit evaluarea specifică a NTAR în predicția mortalității intraspitalicești de orice cauză, inclusiv prin analiză stratificată în funcție de sex.

Au fost excluși pacienții cu condiții capabile să influențeze independent biomarkerii investigați, precum infecțiile acute, inflamația activă, sepsisul, neoplaziile active, bolile autoimune, afecțiunile hepatice primare, bolile hematologice maligne, boala cronică de rinichi în stadiu terminal, tromboembolismul venos acut sau subacut și cazurile cu date incomplete. Determinările de laborator au fost efectuate în primele două ore de la internare, iar pe baza parametrilor biologici obținuți au fost calculați indicii NLR, PLR, NPAR, RAR, FAR, NTAR, RFR și RGR. Evaluarea imagistică a inclus ecocardiografia transtoracică, cu clasificarea pacienților în funcție de fracția de ejeție a ventriculului stâng, conform ghidului european de insuficiență cardiacă din 2021. Analiza statistică avansată a inclus teste descriptive și inferențiale, regresii logistice, curbe ROC, comparații DeLong, analize Kaplan–Meier, modele Cox și analiza reziduurilor lui Schonfeld.

Rezultatele primului studiu au arătat că NLR s-a asociat cu severitatea clinică a insuficienței cardiace și a avut o utilitate limitată, dar reală, în estimarea duratei spitalizării, în timp ce PLR nu a demonstrat o valoare comparabilă în acest sens. Deși nici NLR, nici PLR nu s-au asociat semnificativ cu numărul total al reinternărilor la 90 de zile, valorile crescute ale NLR au tins să se coreleze cu un interval mai scurt până la reinternare, sugerând o relație între statusul inflamator și vulnerabilitatea clinică a pacientului.

Al doilea studiu a evidențiat utilitatea biomarkerilor compoziți noi rezultați din combinarea unor parametri biologici uzuali. Albumina, NT-proBNP, NTAR, RAR și RGR s-au remarcat ca markeri relevanți pentru estimarea evoluției clinice. Albumina s-a asociat negativ cu durata spitalizării și cu mortalitatea de orice cauză, în timp ce NT-proBNP s-a asociat pozitiv cu spitalizarea prelungită și cu mortalitatea de orice cauză. NTAR a oferit o perspectivă prognostică superioară, sugerând că integrarea stresului miocardic cu informația legată de inflamație și de statusul nutrițional crește capacitatea discriminativă de mortalitate. Dintre biomarkerii emergenți, RGR s-a remarcat în mod deosebit, asociindu-se semnificativ atât cu mortalitatea intraspitalicească de orice cauză, cât și cu mortalitatea totală de orice cauză la 6 luni, iar în unele analize a rămas singurul predictor independent al decesului intraspitalicesc. În contrast, RFR a avut o utilitate mai redusă în contextul scopurilor evaluate.

A treia direcție de cercetare a aprofundat valoarea NTAR în predicția mortalității intraspitalicești de orice cauză. Rezultatele au arătat că NTAR are valoare prognostică importantă comparativ cu elementele sale individuale, în special la pacienții de sex masculin, la care s-a evidențiat ca predictor independent al decesului intraspitalicesc. În lotul feminin, NTAR a avut, de asemenea, valoare predictivă, însă modelul final a evidențiat o performanță superioară pentru combinația dintre valorile albuminei și ale tensiunii arteriale diastolice, sugerând existența unor particularități biologice și clinice dependente de sex.

Analizate împreună, rezultatele cercetării doctorale susțin ideea că insuficiența cardiacă cronică trebuie evaluată printr-o abordare integrativă, multimarker. Biomarkerii simpli ai inflamației, precum NLR, pot avea utilitate complementară, însă performanța lor prognostică rămâne limitată. În schimb, biomarkerii compoziți, în special NTAR și RGR, par să surprindă mai fidel complexitatea insuficienței cardiace și să ofere o valoare predictivă superioară pentru evenimentele clinice majore.

Valoarea biomarkerului RGR a fost explorată suplimentar într-un studiu dedicat insuficienței cardiace cronice, publicat într-o revistă cotate Q1, în timp ce utilitatea NTAR a fost confirmată și într-o altă patologie cardiovasculară, respectiv hipertensiunea arterială pulmonară și hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică, într-un studiu publicat, de asemenea, într-o revistă cotate Q1. Împreună, aceste date susțin potențialul biomarkerilor nou propuși de a contura un panel prognostic extins, cu aplicabilitate în patologii cardiovasculare variate cu posibilă extindere exploratorie și în patologii non-cardiovasculare.

Originalitatea tezei constă în aplicarea conceptului de biomarker compozit în insuficiența cardiacă cronică și în demonstrarea potențialului său practic, în condițiile în care markerii analizați sunt calculați din parametri de laborator larg disponibili și pot fi integrați cu ușurință în evaluarea clinică de rutină. Lucrarea recunoaște totodată limitele sale metodologice, legate de caracterul retrospectiv și monocentric al studiilor, de lipsa determinărilor seriate și de imposibilitatea evaluării sistematice a influenței tratamentului asupra biomarkerilor.

În concluzie, prezenta Teză de doctorat demonstrează că evaluarea prognosticului, stratificarea riscului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică poate fi îmbunătățită prin utilizarea unei abordări multimarker, capabile să integreze informații privind afectarea miocardică și cardio-renală, inflamația cronică, disfuncția endotelială, activarea neurohormonală și alterările metabolice proteice. Biomarkerii compoziți noi-propuși, în special NTAR și RGR, s-au dovedit promițători pentru predicția spitalizării prelungite și a mortalității de orice cauză, depășind, în anumite contexte, performanța biomarkerilor tradiționali analizați separat. Prin coerența metodologică, relevanța clinică și caracterul aplicativ al rezultatelor, teza aduce o contribuție originală în domeniul cardiologiei, propunând inclusiv direcții viitoare de cercetare și aplicații clinice.