



TREBALL DE RECERCA

Títol:

EFFECTES DE LA ERITROPOEITINA I EL FERRO EN LA REDUCCIÓ DE LA MORTALITAT EN CIRURGIA CARDÍACA VALVULAR EN PACIENTS ANÈMICS

Autora: Dra Núria Farré López

Direcció: Dra. Mercè Cladellas

Departament de Medicina

Hospital del Mar

Universitat Autònoma de Barcelona

Any: 2010, convocatòria: Juny

Paraules clau: anèmia, cirurgia cardíaca, eritropoietina

AGRAIMENTS

M'agradaria mostrar el meu agraïment a tots els companys del servei de Cardiologia de l'Hospital del Mar, i especialment al Cap de Servei, Dr Bruguera, per facilitar-me la realització d'aquest treball, al Tutor de Residents, Dr Recasens, per inculcar-me el concepte de la feina ben feta seguint sempre les guies i protocols i a la Dra Cladellas, directora del treball, per la seva dedicació i docència i sense la qual aquest treball no hagués estat possible.

ÍNDEX

| | |
|--------------------|----|
| Resum | 4 |
| Introducció | 5 |
| Mètodes | 8 |
| Resultats | 13 |
| Discussió | 21 |
| Conclusions | 27 |
| Bibliografia | 28 |
| Annex 1 | 32 |

RESUM

INTRODUCCIÓ: La presència d'anèmia en pacients que s'han de sotmetre a cirurgia cardíaca (CC) és un factor de risc tant per a les complicacions postoperatòries com per la mortalitat hospitalària. L'objectiu d'aquest estudi va ser avaluar si el tractament abans de la cirurgia amb ferro i eritropoietina (rhEPO) en aquests pacients podria disminuir la mortalitat i les complicacions hospitalàries.

MÈTODES: Des de 2006 fins 2009, els malalts anèmics sotmesos a reemplaçament valvular van rebre tractament amb ferro intravenós i rhEPO abans de la CC (n=49). Aquest grup prospectiu es va comparar amb una cohort històrica de pacients anèmics (n=62)(1998-2005).

RESULTATS: No hi va haver diferències en el sexe, l'edat, els factors clàssics de risc cardiovascular, la fracció d'ejecció, la vàlvula afectada ni la funció renal entre els dos grups. Les úniques diferències entre els dos grups van ser un EuroSCORE logístic superior en el grup amb tractament ($17,7 \pm xx$ vs $13,4 \pm xx$; $p=0,04$) i una hemoglobina basal també superior ($11,4$ g/dl vs $10,9$ g/dl, $p=0,007$) en relació a la cohort històrica, respectivament. L'administració de la rhEPO i el ferro va disminuir significativament el número de concentrats d'hematies, de 6,4 unitats en la cohort històrica es va reduir a 1,6 unitats en qui van rebre el tractament ($p<0,001$). La mortalitat hospitalària es va reduir d'un 25,4% en la cohort històrica a un 10,2% en el grup tractat amb rhEPO ($p=0,03$) així com les principals complicacions intrahospitalàries, de un 79 % a un 38,8%, respectivament ($p<0,001$). El anàlisi de regressió logística ajustar per els factors confusors com l'EuroSCORE logístic, durada de la circulació extracorpòria, l'hemoglobina basal i l'any de la cirurgia), l'administració (l'ús) de la rhEPO i ferro ha demostrat ser un factor protector de la mortalitat hospitalària (OR: 0,154, IC 95% 0,02-0,84, $p=0,03$) i de les complicacions post-operatòries (OR: 0,19, IC 95% 0,42-0,87, $p=0,03$) en els malalts anèmics.

CONCLUSIONS: El tractament amb eritropoietina i ferro en pacients anèmics que es sotmeten a cirurgia cardíaca redueix la mortalitat i les complicacions hospitalàries.

INTRODUCCIÓ

El tractament acceptat en l'actualitat per a la cardiopatia valvular greu simptomàtica és la reparació de la vàlvula afectada o la seva substitució per una pròtesi mecànica o biològica.

Els avenços realitzats en la tècnica quirúrgica i anestèsica així com en l'atenció postoperatòria han permès que la morbi-mortalitat d'aquesta cirurgia hagi disminuït en els últims anys.

Ja fa temps que es van identificar diversos factors que influeixen en la morbiditat i mortalitat dels pacients que es sotmeten a cirurgia cardíaca, però molts d'aquests factors no són susceptibles de ser modificats (sexe, edat, funció ventricular, classe funcional avançada, grau d'insuficiència renal...).

La millora en el procés peri-operatori i el coneixement de factors determinants en el pronòstic de la cirurgia fa que cada cop s'indiqui cirurgia de recanvi valvular en pacients d'edat més avançada. Aquests pacients fa uns anys no s'haurien considerat candidats a tractament quirúrgic degut a que tenen un major nombre de comorbiditats. Per tant, la identificació de nous factors de risc potencialment modificables és de gran importància per a la correcta atenció d'aquests pacients.

L'anèmia crònica en els pacients que es sotmeten a cirurgia cardíaca és una entitat freqüent, amb una prevalença segons l'edat entre el 25-40%^{1,2}. Diversos estudis han demostrat que la presència d'anèmia abans de la cirurgia és un factor de risc independent de mortalitat intrahospitalària, de complicacions post-operatòries i d'un major nombre de concentrats d'hematies transfosos tant en la cirurgia valvular com en la cirurgia de derivació aorto-coronària o combinada²⁻⁶. També se sap que l'anèmia preoperatòria és un dels

determinants més importants per a realitzar una transfusió perioperatòria⁹⁻¹¹, però les transfusions de glòbuls vermells s'associen a un major nombre de complicacions i a una reducció de la supervivència¹²⁻¹⁴.

L'eritropoetina és una hormona produïda al ronyó que regula l'hemoglobina plasmàtica estimulant l'eritropoesi a la medul·la òssia i la seva secreció s'estimula amb l'hipòxia.

L'eritropoetina recombinant humana (rhEPO), descrita en 1985 per Jacob et al¹⁵, estimula la producció d'hematies en la medul·la òssia i incrementa els nivells d'hemoglobina (HB). En diferents estudis clínics l'administració de rhEPO entre 15 dies i 3 setmanes abans de la cirurgia cardíaca va ser eficaç per augmentar els nivells d'HB i es va associar amb una reducció significativa del nombre d'unitats d'hematies transfosos sense efectes secundaris greus^{16,17}. De manera semblant, l'administració d'aquest tractament també es va demostrar efectiu per reduir les transfusions perioperatòries en pacients que es van sotmetre a cirurgia de maluc^{18,19}.

En resum, hi ha evidència que mostra que l'anèmia prèvia a la cirurgia cardíaca és un factor de risc independent de morbiditat i mortalitat postoperatòria. Així mateix, les transfusions de concentrats d'hematies, en aquest context, han demostrat ser un factor independent de mal pronòstic.

Fins ara no hi havia cap estudi que avalués si la correcció prequirúrgica de l'anèmia amb rhEPO i ferro té alguna repercussió en l'evolució dels pacients que es sotmeten a cirurgia cardíaca. Per tant, l'objectiu principal d'aquest treball ha estat avaluar si la correcció pre-operatòria de l'anèmia amb ferro endovenós i eritropoetina té alguna repercussió en la morbi-mortalitat dels nostres pacients sotmesos a cirurgia de recanvi valvular sense

efectes secundaris greus. Com a objectiu secundari es va avaluar en quina mesura les transfusions de sang perioperatòria s'han reduït en aquests pacients.

MÈTODES

Es va efectuar un estudi prospectiu que incloïa pacient adults (≥ 18 anys) amb anèmia que es van sotmetre a cirurgia cardíaca de recanvi valvular amb circulació extra-corpòria, reclutats a l'Hospital del Mar entre 2006 i 2009.

Es va definir la presència d'anèmia segons la definició de l'Organització Mundial de la Salut: HB < 13 g/dl per homes i HB < 12 g/dl per les dones.

Com a criteris d'exclusió de l'estudi es van considerar la necessitat de cirurgia urgent, la cirurgia de revascularització coronària aïllada, l'anèmia deguda a pèrdues intestinals i el refús del pacient a rebre el tractament.

Aquesta cohort prospectiva es va comparar amb una cohort històrica de 62 pacients anèmics (estudi observacional) inclosos consecutivament en la nostra base de dades des de 1998.

Abans de la cirurgia, els pacients de la cohort actual van rebre tractament amb rhEPO i ferro endovenós. Aquest protocol va ser aprovat pel Comitè Ètic de l'Hospital i tots els pacients van donar consentiment informat per escrit.

Es va administrar rhEPO beta endovenosa abans de la cirurgia en dosi de 500 U/kg/dia. Inicialment el tractament s'iniciava 15 dies abans de la cirurgia i es repetia la mateixa dosi els dies 10, 7, 5 i 2 previs a la cirurgia. Després del primer any es va observar que alguns pacients (5 pacients de 29) no van assolir el nivell d'hemoglobina desitjat, pel que el protocol de tractament es va canviar, iniciant-se 1 mes abans de la cirurgia, sense canvis en l'interval de les dosis posteriors.

Al mateix temps, tots els pacients van rebre ferro sacarosa endovenós a cada sessió de rhEPO amb una dosi màxima de 200 mg/dia durant 2 hores. La dosi de ferro administrada es va calcular seguint la fórmula de Ganzoni:

$$\text{Dèficit de ferro (mg)} = \text{pes corporal (Kg)} \times (\text{objectiu d'HB} - \text{HB actual}) \times 0.24 + 500$$

El tractament es va administrar de forma ambulatoria a l'Hospital de Dia de Cardiologia del Servei de Cardiologia de l'Hospital del Mar, amb control de pressió arterial en cada sessió.

Es va realitzar una coronariografia a tots els pacients, excepte en les dones amb edat menor de 55 anys i en els homes menors de 45 anys sense factors de risc cardiovasculars.

Els pacients van ser operats per cirurgians del nostre hospital de referència i es va fer servir la tècnica estàndard de circulació extracorpòria utilitzant normotèrmia (temperatura corporal entre 35-37°C). Els nivells d'hemoglobina es van mesurar a l'inici de l'operació, abans d'iniciar la derivació cardiopulmonar i cada 15 minuts durant aquesta. Per a cada pacient es va calcular la diferència absoluta entre l'hemoglobina basal i la mínima hemoglobina durant la derivació cardiopulmonar.

Anàlisi de dades

Les característiques clíniques basals, factors de risc i comorbiditats abans de la cirurgia, nombre de vàlvules afectades, temps d'oclusió aòrtica i de derivació cardiopulmonar, i nombre d'unitats d'hematies transfoses, entre altres, es van incloure en una base de dades de pacients que es sotmeten a cirurgia cardíaca.

El tabaquisme actiu es va considerar un factor de risc. Es va recollir la presència d'hipertensió, *diabetis mellitus* i hipercolesterolèmia com a factors de risc pre-operatoris. El diagnòstic d'aquests factors de risc es va dur a terme pel metge habitual del pacient i el pacient rebia el tractament corresponent. Es va recollir la presència de símptomes pre-peratoris com ara dolor toràctic, síncope i la classe funcional segons la classificació de la New York Heart Association, però només les classes III o IV van ser considerades com factors de risc en aquest estudi. Es va considerar que el pacient tenia una malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) si un metge havia establert el diagnòstic prèviament i rebia tractament broncodilatador o tenia una prova de funció respiratòria amb volum espiratori forçat al primer segons (VEMS) < 75%. Es va definir la insuficiència renal com a una concentració sèrica de creatinina superior a 1.5 mg/dl. La fibril·lació auricular o *flutter* auricular presents en el moment de la inclusió van ser considerats com comorbiditats. La fracció d'ejecció inferior al 50% valorada per ecocardiografia es va definir com un factor de risc. La història d'accident cerebral vascular va ser considerada una comorbiditat. Altres comorbiditats incloses van ser l'àrea de superfície corporal. L'antecedent de cirurgia cardíaca prèvia es va considerar un factor de risc. El risc global pre-operatori del pacient es va calcular mitjançant l'EuroSCORE.

Es va definir com a període post-operatori el temps de la cirurgia fins a l'alta hospitalària després de la cirurgia i les complicacions aparegudes es van dividir en dues categories (Grups I i II).

El Grup I incloïa els principals esdeveniments cardiovasculars adversos (MACE). Es van considerar com complicacions majors les següents:

- insuficiència cardíaca, definida com la necessitat de rebre fàrmacs inotròpics després de sortir de la bomba de circulació extracorpòria o durant l'hospitalització;
- complicacions neurològiques: aparició d'un accident cerebrovascular transitori o permanent;
- insuficiència renal aguda: oligúria amb nivells de creatinina sèrica superiors a 1.5 mg/dl o necessitat de diàlisi o hemofiltració;
- reintervenció per sagnat;
- infart de miocardi perioperatori, definit com el desenvolupament de una nova ona Q en dos o més derivacions en l'ECG o alteracions de la contractilitat del miocardi que no existien prèviament en l'ecocardiografia.
- trombosi protèsica: qualsevol trombus en absència d'infecció
- disfunció protèsica: qualsevol canvi en la funció valvular com a resultat d'una anormalitat intrínseca de la vàlvula
- tamponament cardíac.
- infeccions greu: sèpsis pneumònia o mediastinitis.
- necessitat de ventilació prolongada, definida com a la necessitat de suport ventilatori mecànic durant més de 24 h.

Tots els MACE van ser resumits en una variable en els pacients que tenien una o més d'una complicació major.

La mortalitat es va definir comptabilitzant totes les defuncions ocorregudes durant el període hospitalari.

El Grup II va incloure les complicacions menors postoperatòries com la fibril·lació auricular paroxística o aleteig auricular

desenvolupat en període post-operatori o les infeccions menors com la infecció urinària.

Anàlisi estadístic

Les variables contínues es van expressar com a mitjana \pm DS i les variables categòriques com a nombre reals i percentatges.

L'anàlisi univariada es va realitzar mitjançant la prova de t no aparellada de dues cues o la prova d'U Mann-Whitney. Les variables categòriques es van analitzar amb el test de χ^2 o el test exacte de Fischer quan va ser apropiat.

L'anàlisi univariada es va utilitzar per identificar factors de risc amb un potencial efecte de confusió en la mortalitat intrahospitalària i MACE. Les variables que assolien una significació estadística marginal ($p < 0.10$) en l'anàlisi univariat es van seleccionar per ser incloses en un model de regressió logística multivariat per valorar la relació independent entre la rhEPO i la mortalitat intrahospitalària o MACE. Posteriorment, les variables eren excloses d'una en una si la seva exclusió no modificava significativament la raó de versemblança del model. Si la seva exclusió canviava més del 15% dels paràmetres estimats de les variables restants, era considerat com un factor de confusió i aquesta variable es mantenia en el model amb independència de la seva significació estadística.

Tots els tests estadístics amb un valor de dues cues de $p < 0.05$ eren considerat estadísticament significatius. Es va utilitzar el programa estadístic SPSS13.

RESULTATS

Població de l'estudi

Es van reclutar 52 pacients anèmics que es van sotmetre a cirurgia. Se'n van excloure 3 ja que la seva anèmia era deguda a pèrdues gastrointestinals (càncer i gastritis erosiva).

Després de l'administració de rhEPO i ferro endovenós, els nivells d'hemoglobina van augmentar de 10.9 ± 0.9 a 12.7 ± 0.9 g/dl ($p < 0.001$) en els 49 pacients, sense que s'observés cap efecte secundari durant la seva administració. Va ser necessari administrar aquest tractament una mediana de 20 dies (Q P25:14-P75:36) abans de la cirurgia per assolir aquests nivells d'hemoglobina.

Les característiques demogràfiques, factors de risc i comorbiditats estan resumides a la Taula 1, però la principal diferència en les característiques pre-peratòries entre els dos grups és que la cohort actual (grup rhEPO) tenia un EuroSCORE logístic significativament superior al de la cohort històrica (17.9 ± 12.3 vs 13.5 ± 9.8 ; $p = 0.04$, respectivament).

Els procediments quirúrgics estan resumits a la Taula 2. En el grup de rhEPO hi va haver una major prevalença (tot i que no va ser significativa) de cirurgia sobre vàlvula aòrtica (69.4%), doble pròtesi (16.3%) i associació amb cirurgia de revascularització coronària (29.2%) en relació a la cohort història, on els valors van ser 56.5%, 12.9% i 19.7, respectivament.

Taula 1. Característiques clíniques pre-operatòries basals i procediments quirúrgics segons tractament amb rhEPO o no

| | Tots els pacients | No rhEPO (n=62) | rhEPO (n=49) | Valor-P |
|--|----------------------|--------------------|-----------------|---------|
| Edat, anys (mitjana \pm DS) | 71 \pm 9 | 71 \pm 8 | 72 \pm 10 | 0.295 |
| Sexe femení, n (%) | 78 (70.3) | 47 (75.8) | 31 (63.3) | 0.151 |
| HB inicial Hb (g/dl, (mitjana \pm DS) | 11.1 \pm 0.9 | 10.9 \pm 0.9 | 11.4 \pm 0.8 | 0.007 |
| HB pre-operatòria (g/dl), (mitjana \pm DS) | 11.8 \pm 1.2 | | 12.7 \pm 0.9 | <0.001 |
| Factors de risc: | | | | |
| Diabetis, n (%) | 30 (27.0) | 13 (21.0) | 17 (34.7) | 0.106 |
| Hipertensió, n (%) | 75 (67.6) | 42 (67.7) | 33 (67.3) | 0.965 |
| Hipercolesterolèmia, n (%) | 50 (45.0) | 24 (38.7) | 26 (53.1) | 0.131 |
| Tabaquisme actiu, n (%) | 15 (13.5) | 9 (14.5) | 6 (12.2) | |
| Síntomes clínics: | | | | |
| Classe funcional (NYHA) III o IV, n (%) | 62 (56.4) | 38 (61.3) | 24 (50.0) | 0.236 |
| Fracció d'ejecció < 50 %, n (%) | 10 (9.1) | 5 (8.1) | 5 (10.4) | 0.745 |
| Comorbiditats: | | | | |
| Fibril·lació auricular, n (%) | 20 (19.6) | 9 (16.1) | 11 (23.9) | 0.321 |
| Accident cerebrovascular previ, n (%) | 5 (4.5) | 3 (4.8) | 2 (4.1) | 0.84 |
| Cirurgia cardíaca prèvia, n (%) | 7 (6.4) | 5 (8.2) | 2 (4.1) | 0.458 |
| Creatinina sèrica >1.5 mg/dL, n (%) | 14 (12.8) | 8 (12.9) | 6 (12.8) | 0.983 |
| MPOC, n (%) | 48 (62.3) | 25 (71.4) | 23 (54.8) | 0.133 |
| Àrea de superfície corporal (m ²), (mitjana \pm DS) | 1.68 \pm 0.16 | 1.67 \pm 0.15 | 1.70 \pm 0.17 | 0.25 |
| Hipertensió pulmonar, (mitjana \pm DS) | 35 \pm 20 | 40 \pm 19 | 32 \pm 20 | 0.07 |
| EuroSCORE logístic, (mitjana \pm DS) | 15,4 \pm 11 | 13.5 \pm 9.8 | 17.9 \pm 12.3 | 0.042 |

| Taula 2: Procediments quirúrgics | | | | |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|---------|
| | Tots els pacients | No rhEPO (n=62) | rhEPO (n=49) | Valor-P |
| Temps d'oclusió aòrtic (mitjana \pm DS, minuts) | 69.6 \pm 27.0 | 63.5 \pm 25.4 | 76.4 \pm 28.4 | 0.02 |
| Temps de bypass cardiopulmonar (mitjana \pm DS, minuts) | 108.9 \pm 42 | 104.4 \pm 38 | 113.8 \pm 46 | 0.27 |
| Pròtesi: | | | | |
| Mitral, n (%) | 21 (18.9) | 15 (24.2) | 6 (12.2) | 0.26 |
| Aòrtica, n (%) | 69 (62.2) | 35 (56.5) | 34 (69.4) | |
| Doble, n (%) | 16 (14.4) | 8 (12.9) | 8 (16.3) | |
| Bypass aorto-coronari, n (%) | 26 (23.9) | 12 (19.7) | 14 (29.2) | 0.248 |
| Unitats d'hematies transfoses, mediana (quartil Q1-Q3) | 3 (1-5) | 4 (2-7) | 2 (0-3) | <0.001 |

Eritropoietina i evolució post-operatòria

Les complicacions i mortalitat hospitalària estan resumides a la taula 3. Es va observar que els pacients que van rebre el tractament amb rhEPO i ferro van tenir una mortalitat significativament menor que en els que no van rebre el tractament (10.2% vs 25.8%; $p=0.03$, respectivament), tot i que tenien un EuroSCORE logístic superior.

En el grup de pacients que van rebre rhEPO es van produir 5 defuncions (4 dones i 1 home). Tres d'aquestes casos van ser

deguts a insuficiència cardíaca, una va ser secundària a "stone heart" al quiròfan i l'altre deguda a disfunció protèsica.

Taula 3. Resultats postoperatoris dividits segons si van rebre tractament amb rHbEPO i ferro o no en pacients anèmics

| | Tots els pacients | No EPO (n=62) | EPO (n=49) | Valor de P |
|--|----------------------|------------------|-----------------|--------------|
| Grup I (MACE): | | | | |
| Totes les complicacions (MACE), n (%) | 68 (61.3) | 49 (79.0) | 19 (38.8) | <0.001 |
| Insuficiència renal, n (%) | 43 (39.1) | 32 (52.5) | 11 (22.4) | 0.001 |
| Infecció greu, n (%) | 17 (15.6) | 14 (23.3) | 3 (6.1) | 0.014 |
| Insuficiència cardíaca, n (%) | 39 (35.8) | 25 (41.7) | 14 (28.6) | 0.156 |
| Ventilació prolongada, n (%) | 25 (22.9) | 18 (30.0) | 7 (14.3) | 0.052 |
| Accident cerebrovascular transitori, n (%) | 5 (4.6) | 4 (6.7) | 1 (2.0) | 0.251 |
| Accident cerebrovascular permanent, n (%) | 6 (5.5) | 5 (8.2) | 1 (2.0) | 0.158 |
| Infart de miocardi, n (%) | 4 (3.7) | 3 (5.0) | 1 (2.0) | 0.626 |
| Reoperació per sagnat, n (%) | 3 (2.8) | 3 (5.0) | 0 (0.0) | 0.112 |
| Tamponament, n (%) | 4 (3.7) | 2 (3.3) | 2 (4.1) | 0.836 |
| Trombosi protèsica, n (%) | 2 (1.8) | 2 (3.3) | 0 (0.0) | 0.197 |
| Mortalitat, n (%) | 21 (19.1) | 16 (25.8) | 5 (10.2) | 0.037 |
| Grup II: | | | | |
| Fibril·lació auricular paroxística, n (%) | 34 (31.2) | 21 (35.0) | 13 (26.5) | 0.342 |
| Flutter auricular paroxístic, n (%) | 4 (3.7%) | 3(5.0) | 1 (2.0) | 0.626 |
| Dies d'estada hospitalària, | | | | |
| mediana (quartil Q1-Q3) | 11 (8-18) | 14 (9-26) | 9 (8-12) | 0.002 |

En la cohort històrica es van produir major nombre de defuncions (16): 5 degudes a infeccions greus, 4 per insuficiència respiratòria, 2 per accident cerebrovascular, 2 per insuficiència renal aguda, 2 sagnat que van precisar reintervenció i 1 per insuficiència cardíaca.

Una diferència important entre els dos grups va ser un temps més llarg oclusió de l'aorta en els pacients tractats amb rhEPO respecte la cohort històrica ($76,4 \pm 28,4$ vs $63,5 \pm 25,4$ minuts, $p=0,02$, respectivament).

Com era d'esperar, també hi va haver una diferència significativa en la taxa de MACE (Taula 3). La taxa de MACE global va ser de 38,8% en el grup rhEPO que va ser significativament menor que en la cohort històrica en què va ser del 79% ($p<0,001$). La insuficiència renal aguda es va reduir del 52,5% en la cohort històrica al 22,4% ($p<0,001$) en el grup de rhEPO, seguida de la infecció severa amb un descens del 23,3% a 6,1% ($p=0,01$) i la ventilació mecànica prolongada del 30% al 14,3 % ($p=0,05$), respectivament.

Aquesta millora en la morbi-mortalitat es va traduir en una menor estada hospitalària després de l'operació en els pacients que van rebre la rhEPO. La mitjana va ser de 9 dies en el grup de rhEPO i 14 dies en els pacients sense rhEPO ($p=0,002$).

El descens absolut d'hemoglobina durant el *bypass* cardiopulmonar va ser major en el grup de rhEPO que en la cohort històrica (5.4 ± 1.1 vs 4.8 ± 1.4 g/dl, respectivament; $p=0.04$). No obstant això, donat que l'hemoglobina inicial era superior en aquest grup, el valor d'hemoglobina més baix durant la circulació extracorpòria va ser major que en els pacients anèmics sense rhEPO (7.1 ± 1.1 g/dl vs 6.1 g/dl ($p<0.001$)) (Figura 1).

En conseqüència, el grup de tractament amb rhEPO va rebre un menor nombre de transfusió de concentrats d'hematies (figura 2).

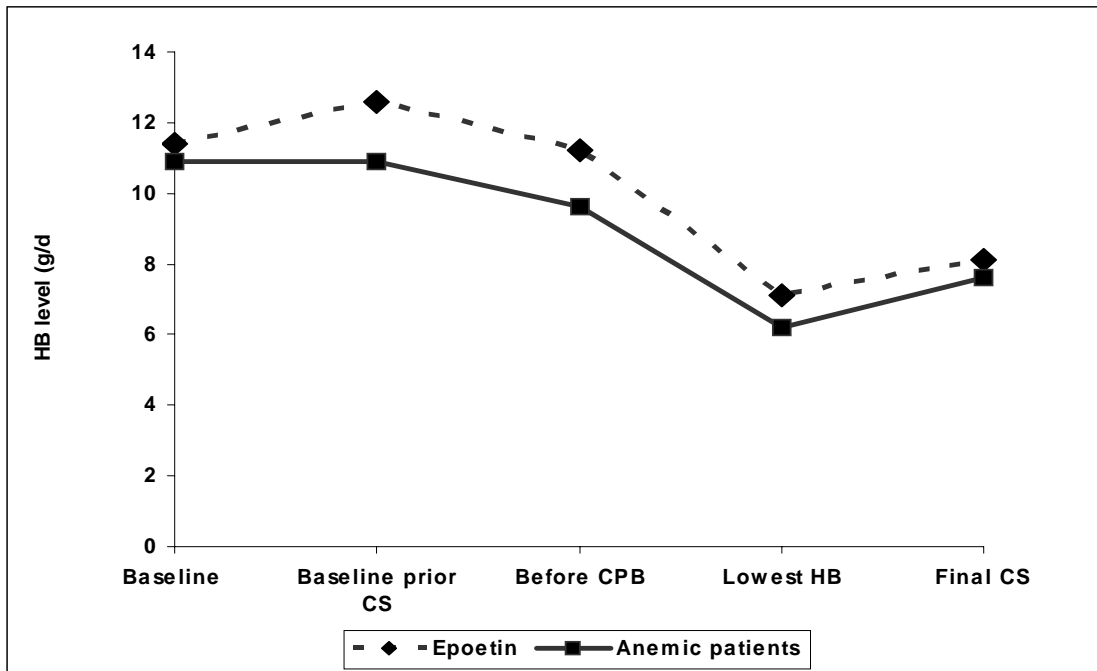


Figura 1. Comparació entre l'HB abans i durant el *bypass* cardiopulmonar en les dues cohorts. Els nivells d'HB van ser significativament superiors en els pacients anèmics que van rebre rhEPO respecte els que no van rebre aquest tractament ($P < 0.001$) excepte al final de la cirurgia, després de rebre transfusions.

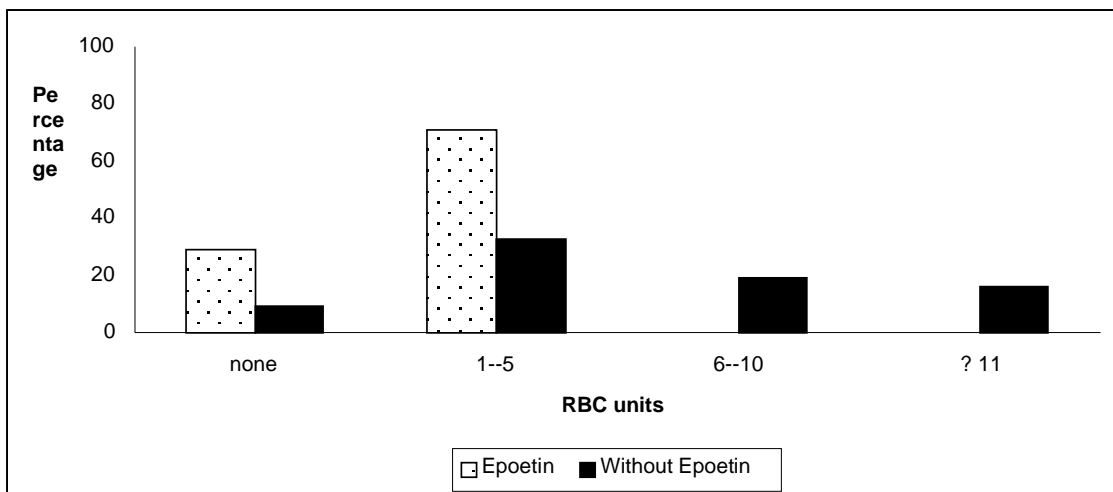


Figura 2: El 29% dels pacients tractats amb rhEPO i ferro no va necessitar cap transfusió, i el 71% dels que ho van necessitar va rebre entre 1 i 5 unitats. Per contra, la major part dels pacients anèmics que no van rebre aquest tractament van necessitar transfusions, el 19% entre 6 i 10 unitats i els 16% dels pacients > 11 unitats.

Taxa de mortalitat i esdeveniments postoperatoris

La taxa global de mortalitat intrahospitalària va ser de 21 (19%) dels 110 pacients anèmics, i 18 (81%) d'ells eren dones.

En l'anàlisi univariat, els factors que van mostrar significació estadística en l'associació entre la mortalitat hospitalària i les variables pre-operatòries van ser l'edat avançada, major temps de derivació extracorpòria i el tractament sense rhEPO i ferro (tots $p < 0,05$). No es va observar cap diferència en els nivells d'hemoglobina a l'inici i durant la cirurgia cardíaca entre els pacients que van morir i els que van sobreviure. No obstant això, el nombre d'unitats de glòbuls vermells transfosos va ser significativament major en els pacients que van morir que en els que van sobreviure. (Figura 3).

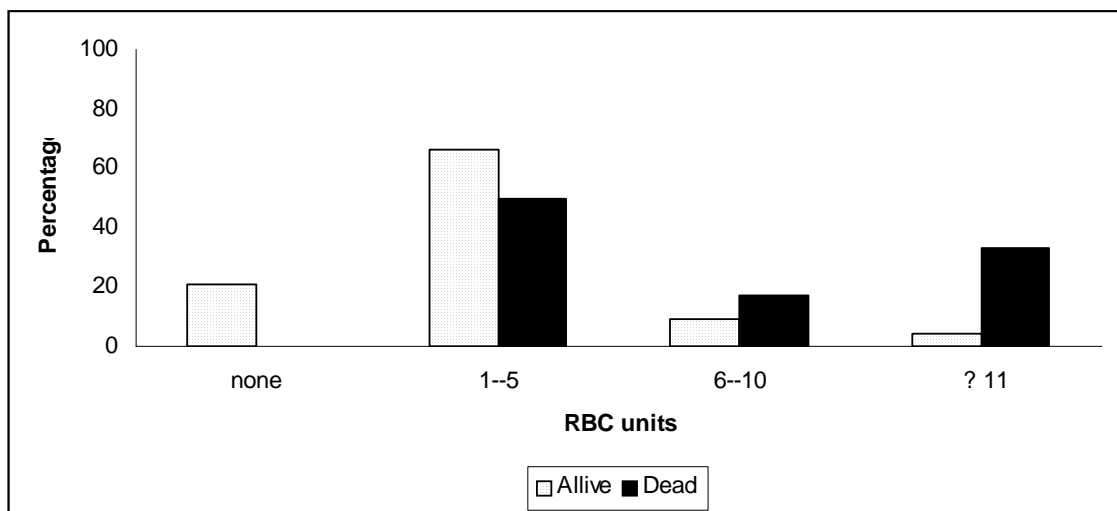


Figura 3: S'observa un major nombre de concentrats d'hematies transfosos en els pacients que van morir.

Aquests factors de risc identificats mitjançant anàlisi univariant es van incloure en una anàlisi de regressió logística multivariada. En

aquesta anàlisi, els predictors significatius de mortalitat postoperatòria a l'hospital van ser l'EuroSCORE logístic (OR 1,051, IC95% 1.0 - 1.10) i la durada de la derivació cardiopulmonar (OR 1,021, IC95% 1,0-1,03). L'administració de rhEPO i ferro va ser un factor protector enfront la mortalitat hospitalària (OR 0,154, IC95% 0,02-0,84) i per a totes les complicacions (MACE) (OR 0,192, IC95% 0,42-0,87). A més, el tractament amb rhEPO i ferro va ser factor protector independent en la insuficiència renal i en la ventilació perllongada, com es mostra a la Taula 4.

Taula 4. Efectes de rhEPO en el pronòstic després de la cirurgia de recanvi valvular en anàlisi de regressió logística.

| Variable | Odds ratio | 95 % CI | Valor-P |
|--------------------------------|------------|-----------|---------|
| Mortalitat intrahospitalària | 0.154 | 0.02-0.84 | 0.03 |
| Totes les complicacions (MACE) | 0.192 | 0.42-0.87 | 0.03 |
| Insuficiència renal | 0.193 | 0.46-0.80 | 0.02 |
| Ventilació perllongada | 0.224 | 0.05-0.98 | 0.04 |
| Infecció severa | 0.219 | 0.35-1.35 | 0.100 |

Totes les variables ajustades per HB basal, any de la cirurgia cardíaca, EuroSCORE logístic i temps de *bypass* cardiopulmonar.

DISCUSSIÓ

Aquest estudi demostra que el tractament amb rhEPO i ferro abans de la cirurgia cardíaca valvular és un predictor independent per a la disminució de mortalitat intrahospitalària i MACE en pacients anèmics després d'ajustar per diverses comorbiditats pre-operatòries i per l'any de la cirurgia cardíaca. Diversos estudis previs han demostrat que l'anèmia abans de la cirurgia cardíaca és un factor de risc de complicacions postoperatòries^{2-4,6}. A més, ls'ha demostrat que l'anèmia abans de la cirurgia cardíaca disminueix la supervivència a mig termini en aquests malalts en relació a la població sense anèmia⁵.

L'anèmia és un factor de risc potencialment modificable abans de la cirurgia. Una opció per la seva correcció és el tractament combinat amb rhEPO i ferro abans de cirurgia cardíaca. En assaigs clínics previs, l'administració d'aquest tractament combinat abans de la cirurgia va augmentar els nivells d'hemoglobina entre 1,5-2 g/dl i va disminuir les transfusions de glòbuls vermells postoperatòries de manera significativa^{16,17}. El nostre estudi confirma aquestes dades. L'hemoglobina inicial va augmentar de $10,9 \pm 1$ g/dl a $12,7 \pm 1$ g/dl (Taula 1) sense observar-se cap efecte secundari durant l'administració de rhEPO i ferro. A més, les transfusions de glòbuls vermells en pacients que van rebre rhEPO i ferro van disminuir significativament, com es mostra a la Figura 2. Inicialment, seguint un protocol descrit prèviament¹⁶, aquest tractament es va iniciar 15 dies abans de la cirurgia, però després d'un any es va observar que alguns pacients persistien anèmics abans de la cirurgia. D'altra banda, la medul·la òssia tarda 30 dies en formar glòbuls vermells. Per ambdues raons, es va decidir iniciar aquest tractament un mes abans de la cirurgia.

Tot i que els pacients que van rebre el tractament amb rhEPO i ferro eren pacients amb un EuroSCORE significativament major i un temps d'oclusió aòrtica més llarg (indicatiu que eren pacients de major risc quirúrgic basal i major complexitat operatòria), el nostre estudi ha demostrat que aquest tractament en els pacients anèmics disminueix la mortalitat i les complicacions post-operatòries. Fins ara no hi havia dades disponibles sobre els efectes d'aquest tractament en l'evolució post-operatòria. A més, aquesta millora en el pronòstic es va reflectir en una disminució significativa de dies d'hospitalització post-operatòries (mitjana de 9 vs 14 dies, $p=0,002$, respectivament; Taula 3).

En l'anàlisi univariada es va observar que el tractament pre-operatori amb rhEPO va reduir significativament tots els MACE (79,0% en la cohort històrica vs 38,8% en la cohort actual), la insuficiència renal (de 52,5% a 22,4), les infeccions greus (de 23% a 6,1%, p total <0.01 , respectivament), i la necessitat de ventilació perllongada va ser marginalment significativa amb una reducció del 30% al 14% ($p = 0,05$) (Taula 3).

Després d'ajustar per diversos factors de confusió pre-operatoris, l'anàlisi de regressió logística va mostrar que l'administració de rhEPO i el ferro s'associa independentment amb una reducció de tots els MACE en post-operatori (OR 0,19; IC95% 0,42-0,87) i de la mortalitat hospitalària (OR 0,15; IC95% 0,02-0,84). La rhEPO i ferro es va mantenir com a factor independent en la disminució de la disfunció renal i la ventilació prolongada (Taula 4), mentre que les infeccions greus van perdre la significació estadística en ajustar pels mateixos factors de risc.

L'efecte del tractament amb rhEPO i el ferro també ha estat provat en assaigs clínics aleatoris i meta-anàlisi en pacients amb insuficiència cardíaca crònica i s'ha associat amb una menor

hospitalització i menor aparició d'insuficiència renal^{25,26}. Recentment, aquest tractament durant 1 any en pacients amb insuficiència cardíaca va millorar amb la funció ventricular sistòlica dreta i esquerra per disminució del remodelatge cardíaca²⁷. En el nostre grup, l'administració d'aquest tractament en pacients ancians amb insuficiència cardíaca avançada va reduir el NT-proBNP, va millorar la capacitat funcional i va disminuir l'hospitalització de causa cardiovascular²⁸.

A banda del seu efecte estimulants en la producció d'hematies, l'eritropoietina també pot exercir efectes no eritropoyètics. Diversos estudis han demostrat la presència de receptors d'eritropoietina en el sistema cardiovascular (cardiomiòcits i cèl·lules endotelials) i en les neurones, i evidències experimentals suggereixen que l'administració de rhEPO juga un paper protector en la malaltia vascular mitjançant una activitat antiapoptòtica, proangiogènica i antiinflamatòria. Bahlmann et al³⁷ han demostrat que la teràpia amb darbepoetina impedeix la destrucció del interstici vascular renal, una part especialment sensible del ronyó a una lesió isquèmica en l'estudi experimental. Els experiments en rates, el cor o el cervell han mostrat una reducció de la mida de l'infart quan són tractats amb rhEPO. Aquests resultats suggereixen un mecanisme de protecció de Epo per se³⁷⁻⁴⁰.

Estudis previs han demostrat que el nivell mínim d'hemoglobina durant la circulació extracorpòria s'associa de manera estadísticament significativa amb totes les complicacions post-operatòries^{7,8}. D'altra banda, el nivell més baix d'hemoglobina durant la CEC és proporcional a la concentració d'hemoglobina abans de la cirurgia cardíaca²⁰. En el nostre estudi, el valor d'hemoglobina menor durant la CEC va ser de $7 \pm 1,1$ g/dl en els pacients que van ser tractats amb rhEPO, significativament més alt

que l'hemoglobina de $6,1 \pm 0,9$ g/dl ($p < 0,001$) de la cohort històrica. En conseqüència, els pacients de la cohort històrica van rebre més unitats de glòbuls vermells que els pacients anèmics que van rebre rhEPO i ferro (Figura 2).

Les transfusions de sang són àmpliament utilitzades en els pacients anèmics per augmentar l'aportació d'oxigen en els teixits sistèmics²¹, però aquest tractament no està exempt de riscos. Se sap que la utilització de sang emmagatzemada durant més de 2 setmanes s'associa amb un risc significativament major de complicacions postoperatòries, com són la insuficiència renal, la intubació prolongada, les infeccions post-operatòries, la fallida multiorgànica i la mortalitat hospitalària^{2,13}. A més, Koch et al¹³ han demostrat una taxa de supervivència significativament menor a 1 any després de la cirurgia cardíaca en els pacients que havien rebut transfusió de múltiples concentrats d'hematies. En el nostre estudi, el 33% dels pacients que van morir havien rebut ≥ 11 unitats de glòbuls vermells (Figura 4), i tots aquests pacients pertanyien a la cohort històrica. En aquest grup, la principal complicació postoperatòria va ser la insuficiència renal, present en el 52,5% dels pacients.

Aquest augment en les complicacions associades amb la transfusió de glòbuls vermells pot estar en relació amb mecanismes d'inmunomodulació^{14,22} o amb el fet que es realitzen transfusions de sang amb hemoglobina reduïda i depleccionada de 2,3-difosfoglicerat. Aquesta deplecció de 2,3-difosfoglicerat provoca un desplaçament de la corba de dissociació de l'oxihemoglobina cap a l'esquerra i redueix l'aportació d'oxigen³⁴ a nivell tissular, fet que pot provocar una disfunció orgànica secundària.

Així doncs, la relació entre la presència d'anèmia pre-operatòria i els resultats adversos post-operatoris segueix sense estar clara, i

diversos factors poden explicar aquests resultats. En presència d'anèmia hi ha una sèrie de mecanismes de compensació per tal de mantenir un transport d'oxigen adequat als teixits, com ara l'augment del cabal cardíac o l'augment de l'extracció d'oxigen en els teixits^{29,30}. En els pacients en situació crítica aquests factors poden alterar-se fent que el risc del transport inadequat als teixits augmenti. Per tant, en les primeres hores després de la cirurgia pot existir una discrepància entre els requeriments d'oxigen i la pobre capacitat adaptativa sistema cardiovascular. Levine i col.laboradors³¹ han demostrat que hi ha dèficit relatiu d'eritropoietina en el període postoperatori de cirurgia cardíaca que pot dur a una disminució de l'eritropoesi. D'altre banda, hi ha un esgotament de 2,3-difosfoglicerat en els hematies que es transfonen si aquests tenen un temps d'emmagatzemat llarg i aquesta deplecció redueix l'extracció d'oxigen en els teixits degut a un desplaçament de la corba de dissociació de l'hemoglobina cap a l'esquerra³⁴. Els hematies formats com a resultat del tractament amb rhEPO tenen un nivell de 2,3-difosfoglicerat normal, fet que permet una major extracció d'oxigen per part dels teixits^{35,36}.

Per tant, la millora en la supervivència i la disminució de les complicacions dels pacients que reben rhEPO i ferro pot ser conseqüència d'aquests diversos mecanismes. D'una banda, la reducció de les transfusions de glòbuls vermells, d'altre banda que els glòbuls vermells formats per rhEPO no estan depleccionats de 2,3-difosfoglicerat i finalment, no es pot descartar un mecanisme de protecció *per se* de l'eritropoietina.

Limitacions de l'estudi

La principal limitació de l'estudi és que els pacients anèmics no

van ser assignats aleatòriament al tractament actiu o placebo, cosa que pot donar lloc a un potencial biax d'interpretació. Per intentar evitar aquest efecte es van comparar dos cohorts de pacients anèmics i les principals diferències entre els grups es van introduir en l'anàlisi de regressió multivariat. Com que vam comparar dos cohorts de dos períodes diferents, en aquest model també es va ajustar per l'any de la cirurgia cardíaca.

Una altra de les limitacions potencials és la combinació del tractament amb rhEPO i ferro. Sota condicions normals, l'eritropoesi depèn tant de la presència d'eritropoetina com de la disponibilitat de ferro. Una disminució en qualsevol d'aquests factors condueix a la producció eritroide disminuïda per part de la medul·la donant lloc a anèmia. L'eritropoesi accelerada que es produeix durant el tractament amb rhEPO pot induir a una "deficiència funcional de ferro", és a dir, que els dipòsits de ferro siguin els adequats, però que no puguin mobilitzar prou ràpid per donar suport a les demandes de la medul·la eritroide. Així, l'administració de ferro és necessària per evitar la producció insuficient de glòbuls vermells nous. En el present estudi, no és possible saber si la millora dels pacients és secundària a l'administració d'EPO o ferro. Recentment, en la insuficiència cardíaca crònica, l'administració aïllada de ferro ha demostrat milloria dels símptomes, la capacitat funcional i qualitat de vida en els pacients anèmics⁴¹.

Malgrat les limitacions en el seu disseny, el present estudi va ser concebut com una avaluació pilot per tal d'ampliar el coneixement sobre noves alternatives possibles de tractament en els pacients anèmics abans de la cirurgia cardíaca.

Per tant, els resultats observats amb aquesta teràpia combinada en els pacients anèmics han de ser avaluats en un estudi doble cec, multicèntric i aleatoritzat.

CONCLUSIONS

La correcció de l'anèmia abans de la cirurgia cardíaca mitjançant el tractament amb rhEPO i ferro endovenós és un protector independent i disminueix la mortalitat intrahospitalària i les complicacions post-operatòries. A més, va disminuir la transfusió de glòbuls vermells i va disminuir l'estada hospitalària dels pacients.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Carrascal Y, Maroto L, Rey J, Arévalo A, Arroyo J, Echevarria JR, Arce N, Fulquet E. Impact of preoperative anemia on cardiac surgery in octogenarians. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2010;10:249-255.
- ² Karkouti K, Wijeyesundera DN, Beattie WS, Reducing Bleeding in Cardiac Surgery (RBC) Investigators. Risk associated with preoperative anemia in cardiac surgery: a multicenter cohort study. *Circulation*. 2008;117:478-484.
- ³ Zindrou D, Taylor KM, Bagger JP. Preoperative haemoglobin concentration and mortality rate after coronary artery bypass surgery. *Lancet*. 2002;359:1747-1748.
- ⁴ Kulier A, Levin J, Moser R, Rumpold-Seitlinger G, Tudor IC, Snyder-Ramos SA, Moehnle P, Mangano DT, Investigators of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group, Ischemia Research and Education Foundation. Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 2007;116:471-479.
- ⁵ van Straten AH, Hamad MA, van Zundert AJ, Martens EJ, Schonberger JP, de Wolf AM. Preoperative hemoglobin level as a predictor of survival after coronary artery bypass grafting: a comparison with the matched general population. *Circulation*. 2009;120:118-125.
- ⁶ Cladellas M, Bruguera J, Comin J, Vila J, de Jaime E, Marti J, Gomez M. Is pre-operative anaemia a risk marker for in-hospital mortality and morbidity after valve replacement? *Eur Heart J*. 2006;27:1093-1099.
- ⁷ DeFoe GR, Ross CS, Olmstead EM, Surgenor SD, Fillinger MP, Groom RC, Forest RJ, Pieroni JW, Warren CS, Bogosian ME, Krumholz CF, Clark C, Clough RA, Weldner PW, Lahey SJ, Leavitt BJ, Marrin CA, Charlesworth DC, Marshall P, O'Connor GT. Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Ann Thorac Surg*. 2001;71:769-776.
- ⁸ Fang WC, Helm RE, Krieger KH, Rosengart TK, DuBois WJ, Sason C, Lesser ML, Isom OW, Gold JP. Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery. *Circulation*. 1997;96:II-194-9.
- ⁹ Hardy JF. Current status of transfusion triggers for red blood cell concentrates. *Transfus Apher Sci*. 2004;31:55-66.
- ¹⁰ Goodnough LT, Despotis GJ. Transfusion medicine : support of patients undergoing cardiac surgery. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2001;1:337-351.
- ¹¹ Greenburg AG. A physiologic basis for red blood cell transfusion decisions. *Am J Surg*. 1995;170:44S-48S.
- ¹² Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SI, Culliford L, Angelini GD. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation*. 2007;116:2544-2552.

- ¹³ Koch CG, Li L, Sessler DI, Figueroa P, Hoeltge GA, Mihaljevic T, Blackstone EH. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2008;358:1229-1239.
- ¹⁴ Banbury MK, Brizzio ME, Rajeswaran J, Lytle BW, Blackstone EH. Transfusion increases the risk of postoperative infection after cardiovascular surgery. *J Am Coll Surg.* 2006;202:131-138.
- ¹⁵ Jacobs K, Shoemaker C, Rudersdorf R, Neill SD, Kaufman RJ, Mufson A, Seehra J, Jones SS, Hewick R, Fritsch EF. Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature.* 1985;313:806-810.
- ¹⁶ Sowade O, Warnke H, Scigalla P, Sowade B, Franke W, Messinger D, Gross J. Avoidance of allogeneic blood transfusions by treatment with epoetin beta (recombinant human erythropoietin) in patients undergoing open-heart surgery. *Blood.* 1997;89:411-418.
- ¹⁷ Kiyama H, Ohshima N, Imazeki T, Yamada T. Autologous blood donation with recombinant human erythropoietin in anemic patients. *Ann Thorac Surg.* 1999;68:1652-1656.
- ¹⁸ Garcia-Erce JA, Cuenca J, Haman-Alcober S, Martinez AA, Herrera A, Munoz M. Efficacy of preoperative recombinant human erythropoietin administration for reducing transfusion requirements in patients undergoing surgery for hip fracture repair. An observational cohort study. *Vox Sang.* 2009;97:260-267.
- ¹⁹ Bisbe E, Castillo J, Nomen N, Mestre C, Gonzalez R, Comps O. Preoperative erythropoietin as blood conservation technique for elderly patients in elective orthopedic surgery. *Med Clin.(Barc).* 2004;123:413-415.
- ²⁰ Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah A. Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should current practice be changed? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125:1438-1450.
- ²¹ Hardy JF. Current status of transfusion triggers for red blood cell concentrates *Transfus. Apher Sci* 2004;31:55-66.
- ²² Blajchman MA. Immunomodulation and blood transfusion *Am. J Ther* 2002;9:389-395.
- ²³ Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW, Moliterno DJ, Lindblad L, Pieper K, Topol EJ, Stamler JS, Califf RM. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004;292:1555-1562.
- ²⁴ Gonzalez-Ferrer JJ, Garcia-Rubira JC, Balcones DV, Gil IN, Barrio RC, Fuentes-Ferrer M, Fernandez-Ortiz A, Macaya C. Influence of hemoglobin level on in-hospital prognosis in patients with acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:945-952.
- ²⁵ Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, Blum M, Keren G, Baruch R, Schwartz D, Yachnin T, Steinbruch S, Shapira I, Laniado S, Iaina A. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous

erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1775-1780.

²⁶ van der Meer P, Groenveld HF, Januzzi JL, Jr, van Veldhuisen DJ. Erythropoietin treatment in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *Heart* 2009;95:1309-1314.

²⁷ Palazzuoli A, Silverberg DS, Calabro A, Spinelli T, Quatrini I, Campagna MS, Franci B, Nuti R. Beta-erythropoietin effects on ventricular remodeling, left and right systolic function, pulmonary pressure, and hospitalizations in patients affected with heart failure and anemia. *J Cardiovasc. Pharmacol.* 2009;53:462-467.

²⁸ Comin-Colet J, Ruiz S, Cladellas M, Rizzo M, Torres A, Bruguera J. A pilot evaluation of the long-term effect of combined therapy with intravenous iron sucrose and erythropoietin in elderly patients with advanced chronic heart failure and cardio-renal anemia syndrome: influence on neurohormonal activation and clinical outcomes. *J Card Fail.* 2009;15:727-735.

²⁹ Routsis C, Vincent JL, Bakker J, De Backer D, Lejeune P, d'Hollander A, Le Clerc JL, Kahn RJ. Relation between oxygen consumption and oxygen delivery in patients after cardiac surgery. *Anesth Analg.* 1993;77:1104-1110.

³⁰ Hardy JF, Martineau R, Couturier A, Belisle S, Cartier R, Carrier M. Influence of haemoglobin concentration after extracorporeal circulation on mortality and morbidity in patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 1998;81 Suppl 1:38-45.

³¹ Levine EA, Rosen AL, Sehgal LR, Gould SA, Egrie JC, Moss GS. Erythropoietin deficiency after coronary artery bypass procederes. *Ann Thorac Surg.* 1991;51:764-766.

³² Carson JL, Noveck H, Berlin JA, Gould SA. Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who decline blood transfusión. *Transfusion* 2002;42:812-818.

³³ Basran S, Frumento RJ, Cohen A, Lee S, Du Y, Nishanian E, Kaplan HS, Stafford-Smith M, Bennett-Guerrero E. The association between duration of storage of transfused red blood cells and morbidity and mortality after reoperative cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2006;103:15-20.

³⁴ Valeri CR, Collins FB. Physiologic effects of 2,3-DPG-depleted red cells with high affinity for oxygen. *J Appl Physiol.* 1971;31:823-827.

³⁵ Birgegard G, Sandhagen B. Erythropoetin treatment can increase 2,3-diphosphoglycerate levels in red blood cells. *Scand J Clin Lab Invest.* 2001;61:337-340.

³⁶ Sowade O, Gross J, Sowade B, Warnke H, Franke W, Messinger D, Scigalla P, Lun A, Glatzel E. Evaluation of oxygen availability with oxygen status algorithm in patients undergoing open heart surgery treated with epoetin beta. *J Lab Clin Med.* 1997;129:97-105.

³⁷ Bahlmann FH, Song R, Boehm SM, Mengel M, von Wasielewski R, Lindschau C, Kirsch T, de Groot K, Laudeley R, Niemczyk E, Guler F, Menne J, Haller H, Fliser D.

Low-dose therapy with the long-acting erythropoietin analogue darbepoetin alpha persistently activates endothelial Akt and attenuates progressive organ failure. *Circulation*. 2004;110:1006-1012.

³⁸ van der Meer P, Voors AA, Lipsic E, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Erythropoietin in cardiovascular diseases. *Eur Heart J*. 2004;25:285-291.

³⁹ Maiese K, Li F, Chong ZZ. New avenues of exploration for erythropoietin. *JAMA*. 2005;293:90-95.

⁴⁰ Lipsic E, Westenbrink BD, van der Meer P, van der Harst P, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Schoemaker RG, van Gilst WH. Low-dose erythropoietin improves cardiac function in experimental heart failure without increasing haematocrit. *Eur J Heart Fail*. 2008;10:22-29.

⁴¹ Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Luscher TF, Bart B, Banasiak W, Niegowska J, Kirwan BA, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Pocock SJ, Poole-Wilson PA, Ponikowski P, FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361:2436-2448.

ANNEX 1

Aquest treball ha estat presentat en els següents congressos:

- Congrés de la Societat Catalana de Cardiologia 2009
- Congreso de la Sociedad Española de Cardiología 2009
- NATA Symposium 2010