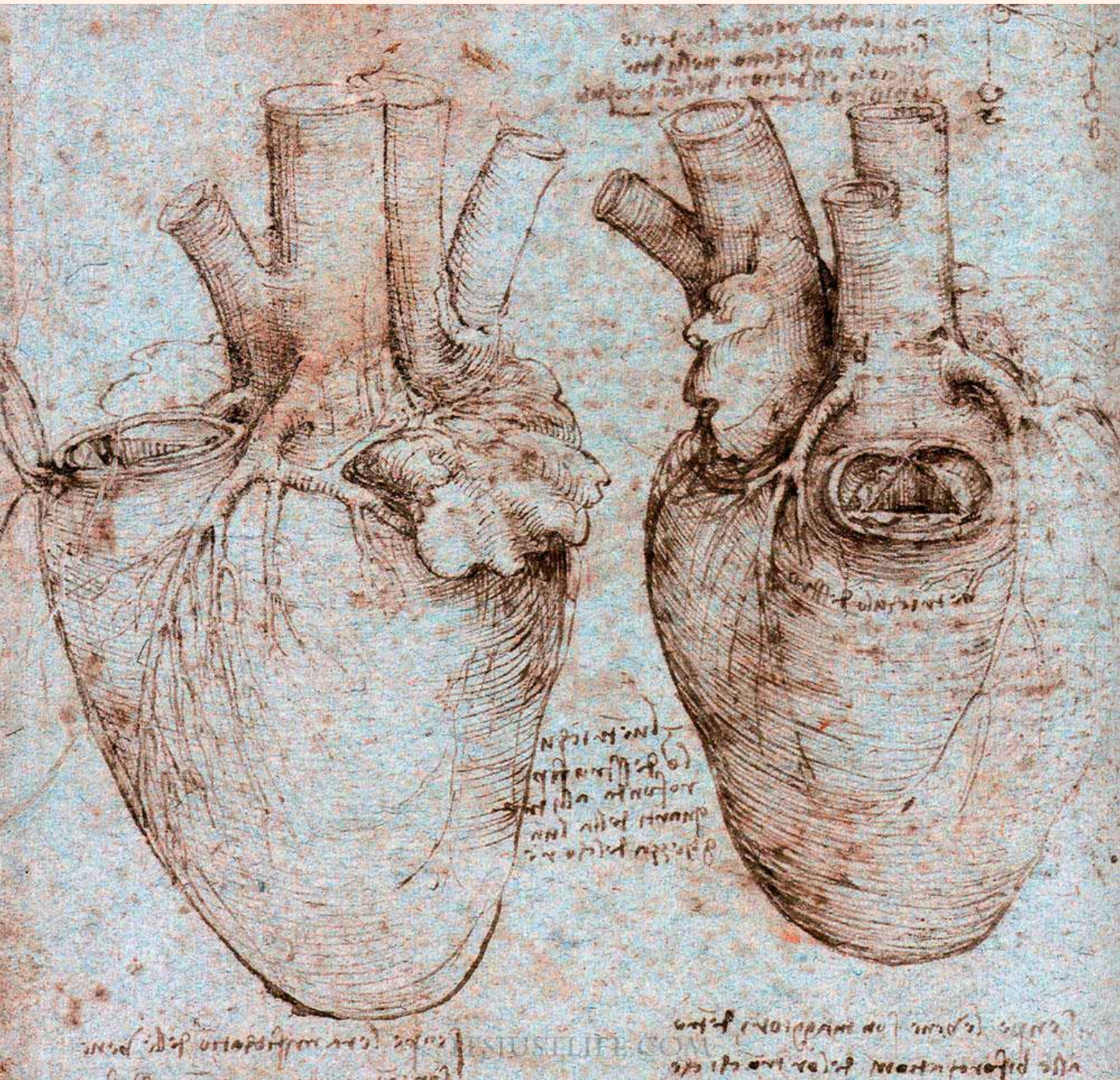


MILLORA EN L'ESTRATIFICACIÓ PRONÒSTICA I MANEIG PERIOPERATORI DE LA PATOLOGIA VALVULAR

Núria Farré López





TESI DOCTORAL

MILLORA EN L'ESTRATIFICACIÓ PRONÒSTICA I MANEIG PERIOPERATORI DE LA PATOLOGIA VALVULAR

Doctoranda: NÚRIA FARRÉ LÓPEZ

Directora: Dra. MERCÈ CLADELLAS CAPDEVILA

SERVEI DE CARDIOLOGIA, HOSPITAL DEL MAR

DEPARTAMENT DE MEDICINA

FACULTAT DE MEDICINA

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

Juliol de 2014

Als meus pares, la Carme i en Ramon, pel vostre suport incondicional. Sense vosaltres aquesta tesi no hagués estat possible. Us estimo.

AGRAÏMENTS

A la Dra Mercè Cladellas, la directora de la tesi, per introduir-me en la recerca clínica, per la seva guia en la realització de la feina, per la seva paciència i per haver estat al meu costat durant aquest temps.

Al Dr Burguera, el cap de servei, pel seu suport durant aquests anys i per la confiança que ha demostrat en mi.

Als companys de l'Hospital del Mar, per ensenyar-me. De vosaltres he après el què un cardiòleg necessita saber, tant des del punt de vista científic com humà.

Al Dr Bardají, per encoratjar-me a continuar amb la tesi i amb la investigació clínica, i a la resta de companys de l'Hospital Joan XXIII, cardiòlegs i residents, per la seva ajuda cada dia.

Als meus amics, en especial a la Jennifer, que més que una amiga considero una germana, per els bons moments passats, i pels no tan bons.

Al Guillem, els meus pares i avis, per l'ajuda constant que m'heu donat.

ÍNDEX

Capítol 1: Introducció	9
1.1 Epidemiologia i valoració de la malaltia valvular aòrtica	11
1.2 Història natural	16
1.3 Opcions terapèutiques	18
1.4 Indicacions de cirurgia	20
1.5 Comorbiditats	23
1.6 Aspecte de la patologia valvular adreçats en aquesta tesi	27
Capítol 2: Objectius	29
Capítol 3: “ <i>Valor pronóstico de la NT-proBNP y adaptación de la puntuación de Monin en pacientes con estenosis aòrtica asintomática</i> ”	33
Capítol 4: “ <i>Effects of preoperative intravenous erythropoietin plus iron on outcome in anemic patients after cardiac valve replacement</i> ”	41
Capítol 5: Discussió.....	49
5.1 Milloria en l'estratificació pronòstica de l'estenosi aòrtica	51
5.3 Maneig perioperatori de la patologia valvular	54
5.3 Cost-efectivitat	60
5.4 Noves línies d'investigació	61
Capítol 6: Conclusions	63
Capítol 7: Bibliografia	67

1. INTRODUCCIÓ

1.1. EPIDEMIOLOGIA I VALORACIÓ DE LA MALALTIA VALVULAR AÒRTICA

1.1.1 CANVIS EN L'ETIOLOGIA DE LA MALALTIA VALVULAR

Les causes de l'afectació valvular en el nostre medi han canviat. La valvulopatia reumàtica, que era la causa més freqüent d'afectació valvular fa anys, en l'actualitat és poc freqüent gràcies a una millor atenció en la fase aguda de la malaltia. L'afectació congènita de la vàlvula (vàlvula aòrtica bicúspide) és, actualment, la segona causa d'afectació valvular (1,2).

L'envelliment de la població ha fet que la patologia valvular degenerativa, en especial l'aòrtica, hagi augmentat de manera significativa i ja és la principal causa d'afectació valvular com confirma el *Euro Heart Survey* del grup de valvulopaties de la Societat Europea de Cardiologia amb 5001 pacients (3) (Figura 1).

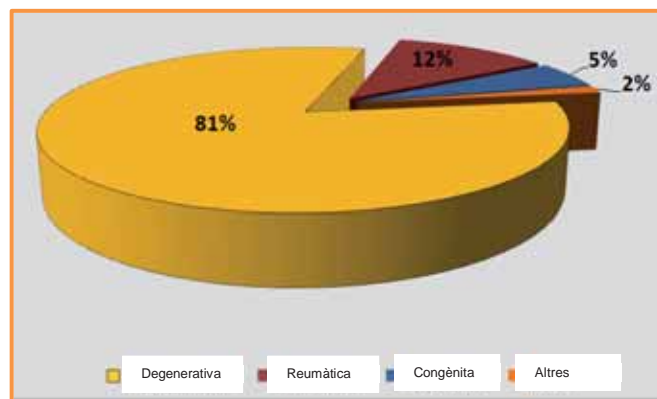


Figura 1: Etiologia de l'estenosi aòrtica. *Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease*. Reproduït de (3)

Un meta-anàlisi recent mostra que la prevalença d'esclerosi aòrtica arriba a ser del 42% en un estudi en què l'edat mitjana eren 81 anys, i 1.8-1.9% dels participants amb esclerosi aòrtica van evolucionar a estenosi aòrtica cada any (4).

S'estima que la prevalença de valvulopatia aòrtica degenerativa està entre 2-7% de la població major de 65 anys i arriba fins al 12-13% dels pacients de més de 75 anys (2,5–7). Segons l'*Instituto Nacional de Estadística*, l'esperança de vida al néixer a Espanya en 2011 era de 82 anys, però un cop assolits els 65 anys, l'esperança de vida s'allarga 20.5 anys més (8). A més, les estimacions de l'*Instituto Nacional de Estadística* són que el 37% de la població serà major de 64 anys en 2052 (9). Això fa que previsiblement en els propers anys es produeixi un important augment de pacients amb estenosi aòrtica. D'altra banda, l'envelliment de la població comporta un augment de comorbiditats cardíaques o extra-cardíaques que incrementen el risc quirúrgic, com la malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC), la malaltia vascular perifèrica o l'anèmia (3,10–14), que fa que a un nombre no menyspreable de pacients no se'ls indiqui una cirurgia valvular tot i tenir criteris quirúrgics (2,15).

1.1.2 VALORACIÓ DE L'ESTENOSI AÒRTICA

CLÍNICA

Els pacients amb estenosi aòrtica severa poden estar asimptomàtics durant molt temps. Els principals símptomes són angina, síncope i insuficiència cardíaca (1,16). La lenta progressió de la malaltia fa que sovint els pacients s'adaptin als símptomes, especialment la dispnea d'esforç, i la presència de comorbiditats pot fer difícil atribuir els símptomes del pacient a la valvulopatia. Per aquests motius, la valoració clínica de la valvulopatia aòrtica és difícil i s'han de buscar altres eines per establir-ne la gravetat i el seu pronòstic.

ECOCARDIOGRAMA

L'ecocardiograma és la eina més important per diagnosticar, valorar la gravetat i ajudar a establir el pronòstic de les valvulopaties. En l'avaluació de l'estenosi valvular aòrtica s'ha de considerar tant la valoració de l'àrea valvular com

els índexs dependents del flux. Es considera que l'estenosi aòrtica és severa quan l'àrea valvular és $<1.0 \text{ cm}^2$ o l'àrea valvular indexada $<0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ de superfície corporal, el gradient mitjà $>40 \text{ mm Hg}$ o la velocitat màxima $> 4 \text{ m/s}$ en pacients amb cabal cardíac normal (17). Aquestes mesures, però, no estan exemptes de potencials errors. D'una banda, a l'hora de calcular la velocitat màxima es poden obtenir mesures errònies si hi ha una mala alineació entre el jet i el feix de l'ultrasò, al registrar el jet d'insuficiència mitral com aòrtic o descartar una velocitat proximal elevada. A més, la infraestimació de la velocitat aòrtica comporta una encara major infraestimació dels gradients, ja que la relació entre la velocitat i pressió és quadràtica, i, finalment, aquestes mesures són flux-dependent. D'altra banda, l'estimació de l'àrea valvular aòrtica també té moltes limitacions. Per al càlcul de l'àrea aòrtica mitjançant l'equació de continuïtat són precisos 3 paràmetres: la velocitat del jet de l'estenosi aòrtica mesurat per Doppler continu, el diàmetre del tracte de sortida del ventricle esquerra i la velocitat del tracte de sortida del ventricle esquerra mesurat amb Doppler polsat. Qualsevol error en la mesura d'aquestes variables pot afectar el càlcul de l'àrea aòrtica. Tant les mesures del jet d'estenosi aòrtica com la velocitat del tracte de sortida del ventricle esquerre tenen una baixa variabilitat intra i interobservador del 3-4%. Per contra, el diàmetre del tracte de sortida té major variació (5-8%) i donat que aquest mesura és utilitzada al quadrat a la fórmula, qualsevol error es veu magnificat (17). Així, s'ha vist que en pacients amb funció ventricular normal els criteris de gravetat de l'estenosi aòrtica són inconsistents: un major nombre de pacients són diagnosticats d'estenosi aòrtica greu mitjançant l'àrea valvular aòrtica que utilitzant el gradient mitjà o la velocitat màxima (18).

A banda de la valoració de la vàlvula aòrtica, l'ecocardiograma permet valorar la funció ventricular dreta i esquerra, el grau de hipertensió valvular així com la morfologia i la funció de les altres vàlvules i la massa ventricular.

Els últims anys s'ha descrit una nova entitat que es coneix com a estenosi aòrtica amb baix flux paradoxal i baix gradient però funció ventricular preservada. Els

estudis són contradictoris respecte el pronòstic i el tractament adient d'aquesta entitat (19–23). Un meta-anàlisi recent de 7 estudis amb més de 2500 pacients va mostrar que la supervivència a curt i llarg termini (5 anys) era millor amb el recanvi valvular (quirúrgic o percutani) que amb el tractament conservador. Tot i això, aquest metanàlisi té una sèries de limitacions importants: la majoria dels estudis en els que es va basar eren observacionals i la majoria retrospectius, els criteris ecocardiogràfics d'inclusió van ser diferents entre els estudis i no hi havia informació sobre les característiques basals dels pacients, per tant és possible que les comorbiditats fossin molt diferents entre els 2 grups, explicant la diferència observada en la supervivència (22).

Tots els estudis recollits en aquesta tesi exclouen aquests pacients, per tant, al parlar d'estenosi aòrtica severa ens referirem en tot moment a l'estenosi aòrtica amb gradient mitjà > 40 mmHg i funció ventricular preservada.

PROVA D'ESFORÇ AMB I SENSE IMATGE

L'objectiu de la prova d'esforç consisteix en desemascarar la presència de símptomes en pacients amb estenosi aòrtica severa que estan asimptomàtics o bé per clarificar el símptomes quan aquest són equívocs. També permet valorar la resposta de la pressió arterial a l'esforç, ja que la presència d'hipotensió a l'esforç és un signe de mal pronòstic a diferència d'una prova d'esforç normal en què la probabilitat de desenvolupar símptomes en els següents 12 mesos és baixa (24). En pacients d'edat avançada, la disminució de la capacitat funcional, l'aparició d'hipotensió a l'esforç o el descens del segment ST ha mostrat tenir un valor predictiu positiu baix (25). Quan s'afegeix l'ecocardiograma a l'estudi és possible valorar la funció ventricular i els canvis en el gradient mitjà i la pressió pulmonar a l'esforç, que també són factors pronòstics (26).

Diferents investigadors han demostrat diferències significatives entre sexes en relació a la sobrecàrrega crònica de pressió que es produeix en l'estenosi aòrtica. En una sèrie de malalts consecutius, asimptomàtics i amb el mateix grau

d'estenosi aòrtica, les dones van presentar una duració menor en la prova d'esforç i un menor increment del cabdal cardíac amb respostes semblants de freqüència cardíaca i de pressió arterial (27).

ALTRES EXPLORACIONS D'IMATGE I INVASIVES

La ressonància magnètica nuclear, la tomografia computeritzada i altres investigacions invasives com la cateterització cardíaca tenen un paper limitat en l'estudi de l'estenosi aòrtica i només s'utilitzen en casos molt seleccionats (1,16).

BIOMARCADORS

Els pèptics natriurètics (BNP i NT-proBNP) es relacionen amb la classe funcional i el pronòstic dels pacients amb estenosi aòrtica, tant si estan asimptomàtics com si no ho estan (28–32). El valor de BNP i NT-proBNP també es relaciona amb una pitjor funció cardíaca valorada amb mètodes invasius (33) i amb la capacitat d'esforç i la resposta de la pressió arterial a la prova d'esforç (34,35). En un estudi recent en persones majors de 70 anys, el NT-proBNP es va relacionar amb la gravetat de l'estenosi aòrtica i la classe funcional, però no es va observar una relació del NT-proBNP amb el pronòstic a l'anàlisi multivariat, a diferència d'altres estudis previs (36). Aquesta diferència amb els estudis previs pot ser deguda a què aquest estudi incloïa a pacients amb estenosi aòrtica que podia ser lleu.

PUNTUACIONS DE RISC EN LA ESTENOSI AÒRTICA ASIMPTOMÀTICA

Per tal millorar la valoració pronòstica i establir el millor tractament possible per cada pacient, en els últims anys s'han publicat varies puntuacions de risc per tal d'intentar predir l'evolució dels pacients amb estenosi aòrtica severa asimptomàtica. Aquestes puntuacions incorporen diferents paràmetres que s'han identificat com a factors pronòstics en l'estenosi aòrtica, com ara el sexe, la velocitat màxima, la calcificació de la vàlvula aòrtica, pèptids natriurètics i variables de diferent complexitat obtingudes amb l'ecocardiograma (29,37,38).

Monin i cols (29) van desenvolupar una escala de risc en pacients amb una estenosi aòrtica asimptomàtica, que s'obté combinant tres factors predictors independents: el valor de la velocitat màxima de l'estenosi aòrtica, el BNP i sexe femení. Aquesta puntuació, que és fàcil i ràpida de realitzar, podria ser útil per predir de manera individual el risc dels pacients amb una l'estenosi aòrtica asimptomàtica, però tal i com comenten els seus autors, la principal limitació d'aquesta escala consisteix en què necessita ser validada.

1.2 HISTÒRIA NATURAL

L'estenosi aòrtica degenerativa és una malaltia progressiva, i durant molt temps els pacients estan asimptomàtics, inclús quan l'estenosi és severa. En aquesta fase, la incidència de mort sobtada és baixa (<1%). Un cop s'inicien els símptomes el pronòstic amb tractament mèdic és dolent, amb supervivència del 15-50% als 5 anys (39–44).

Els principals predictors de l'inici dels símptomes son l'edat avançada i el grau de l'estenosi aòrtica. Inclús en estenosis aòrtiques lleugeres-moderades, Rosenhek i cols (45) va observar que la supervivència lliure d'esdeveniments en els 176 pacients avaluats va ser inferior al 60% quan la velocitat màxima era ≥ 3 m/s (Figura 2).

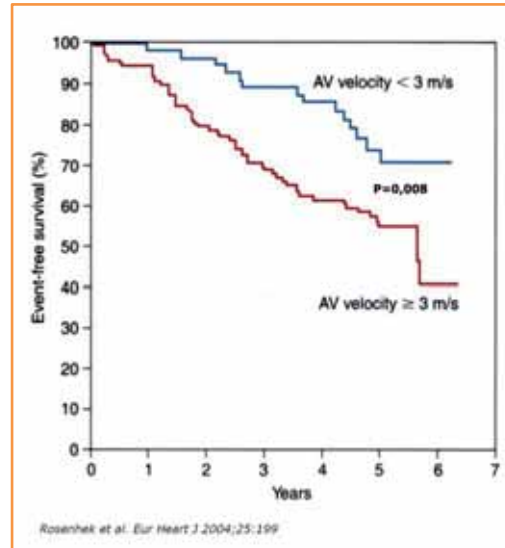


Figura 2: Evolució de l'estenosi aòrtica en pacients asimptomàtics segons la velocitat màxima a l'entrada a l'estudi. Reproduït de (45)

Segons l'estudi d'Otto i cols (39), la probabilitat de estar viu i sense reemplaçament de la vàlvula als 2 anys és de només el $21 \pm 18\%$ quan la velocitat sistòlica màxima és $> 4,0$ m/s, en comparació amb el $66 \pm 13\%$ si la velocitat està entre 3-4 m/s i de un $84 \pm 16\%$ quan aquesta és $< 3,0$ m/s ($p < 0,001$).

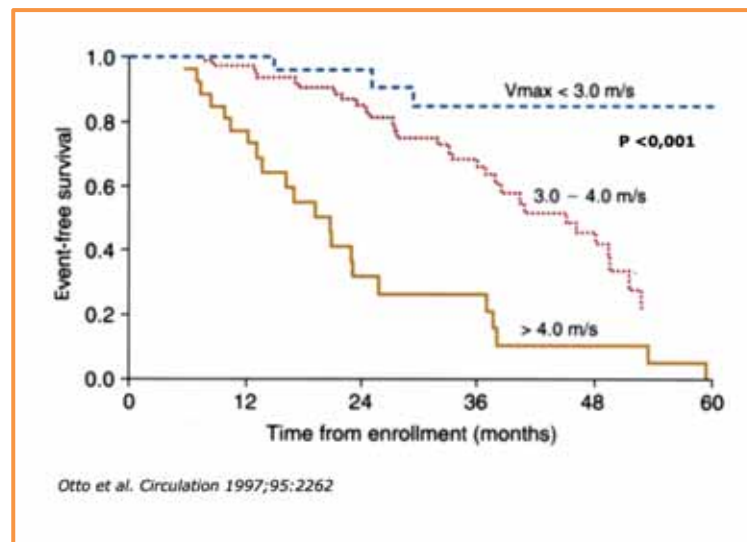


Figura 3: Evolució de l'estenosi aòrtica segons la velocitat màxima. Reproduït de (39)

1.3 OPCIONS TERAPÈUTIQUES

1.3.1 TRACTAMENT CONSERVADOR

El tractament mèdic de l'estenosi aòrtica simptomàtica és decebedor, amb una supervivència inferior al 50% a curt termini. Conseqüentment, el tractament definitiu de l'estenosi aòrtica severa simptomàtica és reemplaçar la vàlvula aòrtica.

Per tal d'estimar la mortalitat quirúrgica dels pacients s'han publicat diverses puntuacions de risc. Entre elles, les dues més utilitzades són l'EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) (46) i la puntuació de la Society of Thoracic Surgeons (STS) (47). El principal problema d'ambdues puntuacions és que el calibratge és pobre especialment en els pacients d'alt risc, com va posar de manifest el grup de valvulopaties de la Societat Europea de Cardiologia (48). La sobreestimació del risc quirúrgic (sobretot l'EuroSCORE) en pacients que ja de base són d'alt risc i l'augment de les comorbiditats com a conseqüència de l'envelliment de la població, pot explicar que el tractament quirúrgic d'aquesta valvulopatia estigui infrautilitzar en pacients d'alt risc, sovint de manera injustificada (49). En un estudi multicèntric d'Estats Units amb 952 pacients amb estenosi aòrtica i criteris de substitució valvular, només van ser operats un 40% (15). Tot i les limitacions d'aquestes escales, l'escala de la STS s'ha associat també amb el pronòstic a llarg termini i pot ser útil per estratificar la necessitat de cirurgia precoç en pacients amb estenosi aòrtica asimptomàtica (50).

1.3.2 TRACTAMENT QUIRÚRGIC

A les últimes dècades hi ha hagut grans avanços en les tècniques quirúrgiques i anestèsiques. Això ha permès que pacients que prèviament no s'haguessin considerat candidats a la cirurgia de recanvi valvular donat l'alt risc quirúrgic que presentaven ara s'operin de manera habitual.

La mortalitat operatòria està en 1-3% en pacients menors de 70 anys, i 4-10% en els pacients més grans (51–57) (Taula 1). Els símptomes i la qualitat de vida milloren de manera important després del recanvi valvular aòrtic, i la supervivència a llarg termini s'apropa a la de la població general, inclús en pacients majors de 80 anys (56,58–60). Un estudi observacional de l'Hospital del Mar amb 257 pacients que van ser operats amb implantació d'una biopròtesis aòrtica i amb una edat mitjana de 75 ± 8 anys, va mostrar que la mortalitat global als 5 i 9 anys va ser del 36% i del 53%, respectivament, sent semblat la mortalitat cardíaca a la no cardíaca (61).

	EACTS (2010) (51)	STS (2010) (52)	RU (2004- 2008) (53)	Alemanya (2012) (54)	Espanya (2011) (55)
Recanvi valvular aòrtic, % (n)	2.9 (40662)	3.7 (25515)	2.8 (17636)	2.9 (11743)	4.1 (4414)
Recanvi valvular aòrtic i revascularització coronària, % (n)	5.5 (24890)	4.5 (18227)	5.3 (12491)	5.3 (8216)	6.6 (1488)

Taula 1: Mortalitat operatòria de la cirurgia valvular. EACTS: European Association for Cardiothoracic Surgery; STS: Society of Thoracic Surgeons (USA) (la mortalitat al STS inclou primers cirurgies i re-intervencions). RU: Regne Unit.

1.3.3 TRACTAMENT PERCUTANI: VALVULOPLÀSTIA AMB BALÓ

La valvuloplastia amb baló té un paper limitat en l'estenosi aòrtica severa en l'adult degut a una eficàcia limitada i a un alt nombre de complicacions. A més, la reestenosi i l'empitjorament clínic en 6-12 mesos després de la intervenció és freqüent en la majoria de pacients (62).

1.3.4 TRACTAMENT PERCUTANI: TAVI

En pacients d'alt risc quirúrgic (EuroSCORE >20% o STS score >10%) (63) o no tributaris de cirurgia per risc prohibitiu (64), la implantació percutània d'una vàlvula aòrtica (TAVI) és factible amb un èxit del procediment >90% i una taxa de

complicacions similar a les de la cirurgia. És produeix una important millora dels símptomes i de la qualitat de vida, amb una supervivència a un any del 60-80%, depenent de les comorbiditats del pacient (65–68). Aquest tractament sembla ser efectiu també en períodes de seguiment superiors als 2 anys (69,70).

1.4 INDICACIONS DE CIRURGIA

El tractament d'elecció de l'estenosi aòrtica severa simptomàtica és el recanvi valvular aòrtic (1,16).

El maneig dels pacients asimptomàtics amb estenosi aòrtica severa és controvertit. Actualment, les guies de pràctica clínica només recomanen la cirurgia de recanvi valvular aòrtic en aquests pacients si presenten disfunció ventricular o una prova d'esforç patològica (recomanació classe I) (1,16).

Segons la guia de pràctica clínica conjunta de les Societats Europees de Cardiologia i de Cirurgians Cardio-Toràcics, la cirurgia s'hauria de considerar (IIa C) en presència d'una velocitat màxima >5.5 m/s o de calcificació valvular greu i progressió de la velocitat màxima ≥ 0.3 m/s/any. La cirurgia podria considerar-se (IIb C) en cas d'elevació marcada de pèptids natriurètics, increment del gradient mitjà amb l'exercici > 20 mm Hg o hipertròfia excessiva del ventricle esquerra (1). Les guies americanes (ACC/AHA) recomanen la substitució valvular en pacients asimptomàtics en presència d'hipotensió o símptomes durant la prova d'esforç (IIb), calcificació severa, ràpida progressió o previsió de retard de la cirurgia un cop estiguin simptomàtics (IIb) (16).

Tot i això, la disminució de la mortalitat operatòria en els últims anys ha fet que hi hagi grups que proposin realitzar cirurgia precoç en pacients amb estenosi aòrtica asimptomàtica amb la intenció de millorar el pronòstic dels pacients (71–73). A més, molts pacients passen d'estar asimptomàtics a desenvolupar insuficiència

cardíaca avançada de manera molt ràpida, i aquests pacients tenen pitjor pronòstic a curt i llarg termini després de la cirurgia (74). Un meta-anàlisi recent suggereix que la cirurgia precoç ofereix benefici en la supervivència als pacients asimptomàtics amb estenosi aòrtica severa (75).

Tots i els resultats prometedors dels estudis amb vàlvules percutànies (63–70), actualment la implantació d'una pròtesi percutània quedaria circumscrita en casos de contraindicació a la cirurgia o alt risc quirúrgic (1,16). Així doncs, el maneig de l'estenosi aòrtica severa queda resumit a la Figura 4.

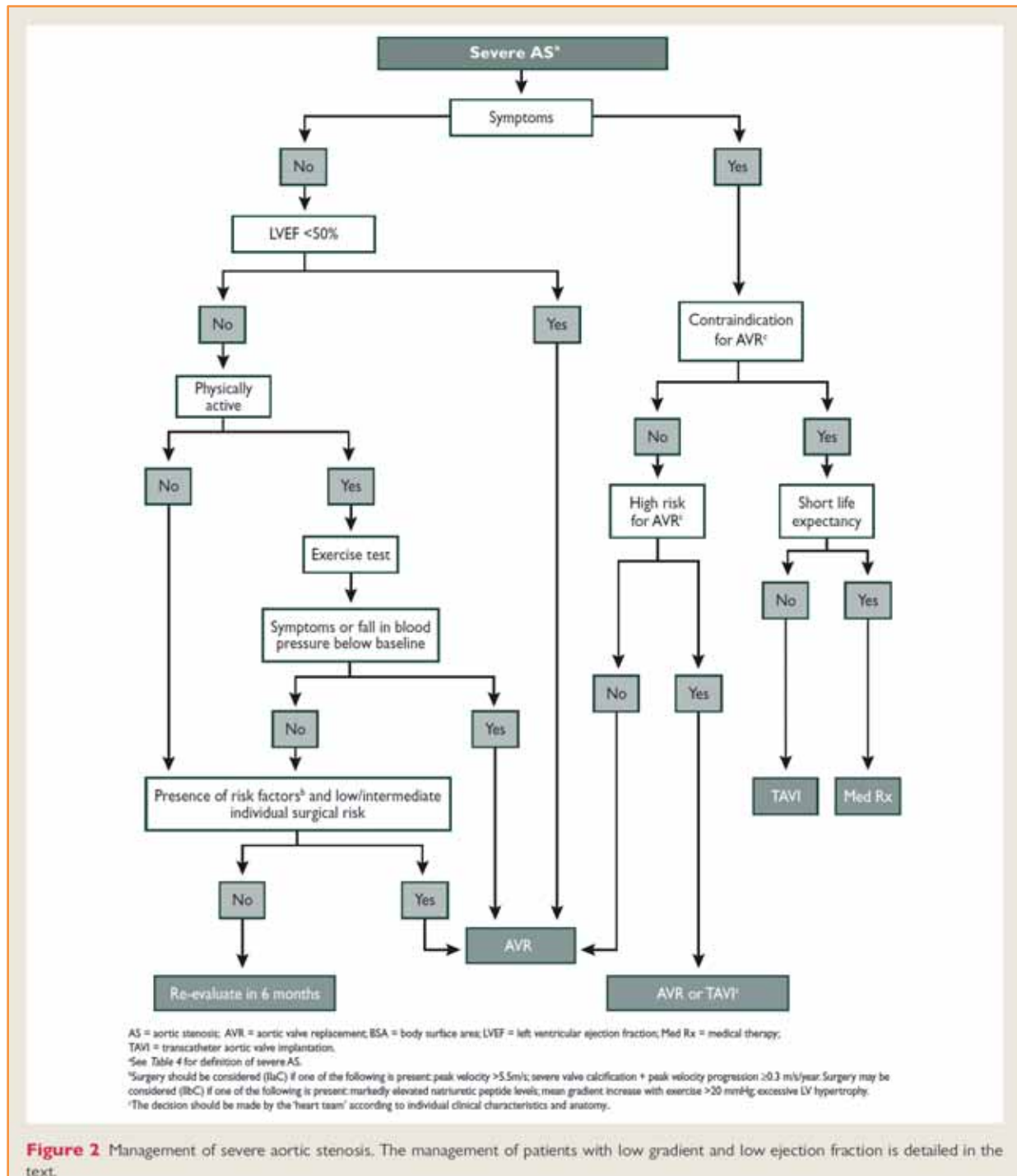


Figura 4: Maneig de l'estenosi aòrtica severa. Reproduït de (1) amb permís de Oxford University Press i Societat Europea de Cardiologia.

1.5. COMORBIDITATS

Els pacients que s'operen de cirurgia cardíaca presenten múltiples comorbiditats (10,11,14) de manera molt freqüent. Les comorbiditats més habituals són la vasculopatia perifèrica, la malaltia cerebrovascular, la disfunció renal i la malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC).

Les escales que valoren el risc quirúrgic com l'EuroSCORE (46) i a la puntuació de la STS (47) recullen gran part d'aquestes comorbiditats. Els principals problemes d'aquestes escales de risc és que no recullen totes les comorbiditats que poden tenir els pacients (fragilitat, baix pes/obesitat, irradiació toràcica, aorta en porcellana,...) i que sobrevaloren els pacients de risc elevat (57,76). A part d'empitjorar el pronòstic dels pacients, la presència de comorbiditats es relaciona amb un major nombre de reingressos a 30 dies (77). A banda de les escales específiques per cirurgia cardíaca, les escales que avaluen les comorbiditats (com l'Índex de Charlson) també s'han relacionat amb el pronòstic dels pacients amb estenosi aòrtica (13).

Moltes d'aquestes comorbiditats no tenen tractament o el seu tractament té una eficàcia limitada. Per tant, és important identificar noves comorbiditats que puguin afectar els nostres pacients, sobretot si aquestes són susceptibles de ser tractades i corregides abans de la cirurgia.

1.5.1 ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL I MALALTIA CORITÍDEA

És freqüent que pacients amb estenosi aòrtica i/o malaltia coronària hagin patit un accident vascular previ (AVC), arribant en algunes sèries a afectar 20-30% dels pacients (10,14). S'associa amb un major risc de desenvolupar complicacions neurològiques, i quan aquestes es produeixen el pronòstic del pacients empitjora (78–82). Un altre factor que es relaciona amb la possibilitat de tenir un AVC després de la cirurgia és la presència de malaltia carotídia. En els estudis que han avaluat la

seva presència en pacients que s'havien de sotmetre a cirurgia cardíaca van veure que entre un 10-25% dels pacients tenien malaltia carotídia significativa (10,14,83–85), i aquests pacients tenien més freqüentment complicacions neurològiques després de la cirurgia (83,84,86). A més, la presència de malaltia carotídia en alguns casos va fer canviar l'estratègia terapèutica, ja que es va realitzar una endarterectomia carotídia abans o durant la cirurgia cardíaca (84,85).

1.5.2 MALALTIA PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÒNICA (MPOC)

La presència de malaltia pulmonar obstructiva crònica es considera un factor de risc per la cirurgia cardíaca (46,47). S'associa a un augment de la mortalitat, de la necessitat de ventilació invasiva perllongada (87,88) i d'infeccions respiratòries (89). A més, s'associa a un pitjor pronòstic a llarg termini en pacients operats de cirurgia de revascularització coronària (90,91). Per tots aquests motius, és necessari avaluar i optimitzar la funció respiratòria en els pacients que s'han d'operar de cirurgia cardíaca (92).

1.5.3 INSUFICIÈNCIA RENAL CRÒNICA

La presència d'insuficiència renal empitjora el pronòstic dels pacients de s'operen de cirurgia de revascularització miocàrdica, amb augment de la mortalitat a curt termini (93,94), dany renal agut (94,95), accidents cerebrovasculars i infeccions greus (96). En pacients que s'operen de cirurgia valvular també s'observa que la presència d'insuficiència renal empitjora el pronòstic (97). A més, els pacients amb insuficiència renal crònica tenen pitjor pronòstic a llarg termini, amb major mortalitat i morbiditat cardiovascular (94,98–100).

1.5.4 VASCULOPATIA PERIFÈRICA

La presència de vasculopatia perifèrica s'associa de manera independent a una major mortalitat hospitalària (101,102) i a llarg termini en pacients que s'operen de cirurgia coronària (103,104).

1.5.5 ANÈMIA

La presència d'anèmia abans de la cirurgia cardíaca és freqüent (afectant fins al 37% dels pacients) i diversos estudis han demostrat que la seva presència té un impacte negatiu sobre les complicacions postoperatòries i la supervivència, tant en pacients valvulars com en coronaris. A més, augmenta la probabilitat de rebre transfusions de concentrats d'hematies (10,105). L'anèmia pot tenir diverses causes, la més freqüent de les quals és un dèficit absolut o relatiu de ferro, però també és freqüent l'anèmia de malaltia crònica o inflamatòria. El diagnòstic etiològic de l'anèmia és complex, però sempre hauria d'incloure un estudi bàsic ferrocínètic amb ferritina, receptor soluble de la transferrina, reactants de fase aguda (el més habitual la proteïna C reactiva) i factors de maduració (vitamina B₁₂ i àcid fòlic).

Durant la circulació extracorpòria es produeix una anèmia dilucional que s'utilitza per reduir la viscositat sanguínia i d'aquesta manera assegurar una aportació d'oxigen adequada als teixits. La dificultat està en saber quin valor d'hematòcrit és necessari mantenir, ja que estudis previs han demostrat que com més baix és el valor mínim de l'hematòcrit durant la circulació extra-corpòria, més freqüents són les complicacions i mortalitat post-operatòria (106,107). En un estudi amb 3003 pacients en els que no es va realitzar una transfusió es va observar que un hematòcrit < 25% augmentava les complicacions postoperatòries a diferència dels pacients que durant la CEC van tenir un hematòcrit superior a 28% (108). A més, el valor de l'hematòcrit mínim assolit és proporcional al valor pre-quirúrgic, de manera que els pacients amb hematòcrit més baix abans de la cirurgia tindran un valor inferior en la cirurgia, i, per tant, més probabilitat de tenir una mala evolució (106) (Figura 5).

L'anèmia postoperatòria és molt freqüent i afecta fins un 90% dels pacients, i és deguda principalment a pèrdues de sang durant la cirurgia. També s'observa un descens de la eritropoesi durant el postoperatori que pot ser secundari a la resposta inflamatòria, amb subseqüent empitjorament de l'anèmia i de la hipòxia tissular

(109). La presència d'anèmia en el post-operatori s'associa a mala evolució (110,111). Carson *et al* van mostrar que quan el nivell d'hemoglobina post-operatòria era ≤ 8 g/dL en cirurgia no cardíaca, l'OR de mortalitat va augmentar 2.5 vegades (95% IC: 1.9-3.2) per cada g/dL que va disminuir l'hemoglobina (111).

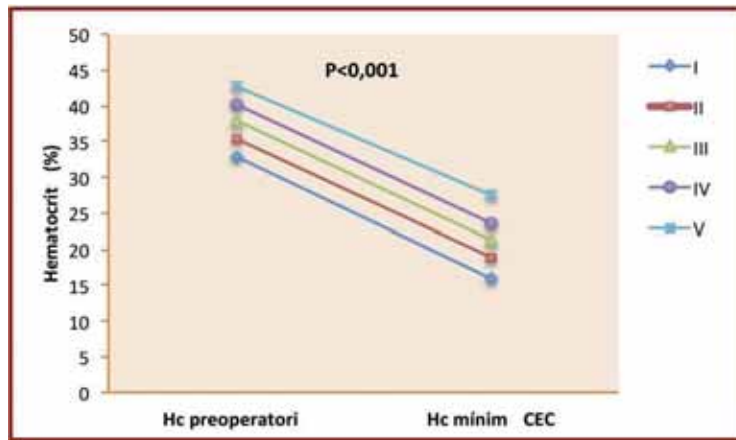


Figura 5: Evolució de l'hematòcrit pre i post-operatori segons quartils d'hematòcrit basal. Reproduït de (106).

Les transfusions de concentrats d'hematies, tot i que han demostrat ser útils per restablir la capacitat de transport d'oxigen als teixits, s'associen amb un risc significativament major de complicacions postoperatòries i de disminució de la supervivència a curt i llarg termini (112–118).

Per tots aquests motius, amb la finalitat de millorar el pronòstic dels pacients, és important diagnosticar i tractar l'anèmia abans de la cirurgia. El tractament amb ferro i eritropoetina recombinant humana (rhEPO) abans de la cirurgia ha demostrat ser una alternativa eficaç per reduir les transfusions en pacients sotmesos a cirurgia major (119,120), i tant una revisió recent (121) com la guia de pràctica clínica del 2011 de Societat d'Anestesiòlegs Cardiovasculars (122) inclou l'administració de

rhEPO més ferro a pacients anèmics (nivell d'evidència B, classe IIa) abans de la cirurgia cardíaca amb l'objectiu de disminuir la transfusió de glòbuls vermells. La informació sobre quin paper pot tenir en la morbiditat i mortalitat postoperatòria en aquests pacients és escassa.

1.6. ASPECTES DE LA PATOLOGIA VALVULAR ADREÇATS EN AQUESTA TESI

JUSTIFICACIÓ

La motivació d'aquesta tesis doctoral com compendi de publicacions està integrada per dos treballs, que es reproduïxen a continuació, per donar resposta a dos aspectes emergents: l'estenosi aòrtica asimptomàtica i la disminució de la morbiditat i mortalitat en la cirurgia valvular.

El primer estudi (subprojecte 1) s'ha centrat en avaluar noves eines per estratificar el risc en l'estenosi aòrtica severa asimptomàtica que permeti identificar els pacients amb major risc de presentar complicacions en l'evolució de la malaltia i poder-los oferir un seguiment més estret i inclús una cirurgia precoç, tenint en compte l'augment de la prevalença d'aquesta valvulopatia en pacients amb edat avançada en els pròxims anys.

El segon treball (subprojecte 2) avalua el tractament d'un factor de risc emergent, l'anèmia, abans de la cirurgia valvular. En aquest estudi s'analitza l'efecte del tractament de l'anèmia abans de la cirurgia valvular amb ferro endovenós i eritropoetina en relació a morbimortalitat quirúrgica, així com la presència d'efectes secundaris d'aquest tractament i la disminució de les transfusions.

2. OBJECTIUS DE LA TESI

SUBPROJECTE 1

Article 1: *“Valor pronóstico de la NT-proBNP y adaptación de la puntuación de Monin en pacientes con estenosis aórtica asintomática”*

Farré N, Gómez M, Molina L, Cladellas M, Blé M, Roqueta C, Ascoeta MS, Comin-Colet J, Vila J, Bruguera J. Rev Esp Cardiol. 2014;67:52-57.

Objectius:

1. Valorar el paper de la fracció aminoterminal del propèpid natriurètic cerebral (NT-proBNP) en la valoració pronòstica dels pacients asimptomàtics amb estenosi aòrtica moderada-greu.
2. Validar en la nostra població una adaptació de la puntuació de Monin.

SUBPROJECTE 2

Article 2: Effects of Preoperative Intravenous Erythropoietin Plus Iron on Outcome in Anemic Patients After Cardiac Valve Replacement.

Cladellas M, **Farré N**, Comín-Colet J, Gómez M, Madoz P, Vila J, Molera R, Segovia A, Bruguera. Am J Cardiol. 2012; 110:1021-1026.

Objectius:

1. Analitzar si la teràpia combinada de rhEPO i ferro endovenós abans del recanvi valvular millora la morbiditat i la mortalitat hospitalària.
2. Avaluar si aquest tractament combinat disminueix les transfusions hospitalàries.

3. SUBPROJECTE 1

Farré N, Gómez M, Molina L, Cladellas M, Blé M, Roqueta C, Ascoeta MS, Comin-Colet J, Vila J, Bruguera J.

Valor pronóstico de la NT-proBNP y adaptación de la puntuación de Monin en pacientes con estenosis aórtica asintomática.

Rev Esp Cardiol. 2014 Jan;67(1):52-57.

Factor d'impacte de la revista(2012): 3.204. Q2 (39/124).

Artículo original

Valor pronóstico de la NT-proBNP y adaptación de la puntuación de Monin en pacientes con estenosis aórtica asintomática

Núria Farré^{a,b}, Miquel Gómez^{a,b,*}, Luis Molina^{a,b}, Mercedes Cladellas^{a,b}, Mireia Blé^b, Cristina Roqueta^c, Maria Soledad Ascoeta^b, Josep Comin-Colet^b, Joan Vila^d y Jordi Bruguera^b

^aDepartamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^bServicio de Cardiología, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Barcelona, España

^cServicio de Geriátrica, Centre Fòrum, Parc de Salut Mar, Barcelona, España

^dInstitut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM), Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona, Barcelona, España

Historia del artículo:

Recibido el 26 de febrero de 2013

Aceptado el 21 de junio de 2013

On-line el 20 de octubre de 2013

Palabras clave:

Estenosis valvular aórtica

Ecocardiografía

Péptidos natriuréticos

RESUMEN

Introducción y objetivos: Los objetivos del estudio son valorar el papel de la NT-proBNP en la valoración pronóstica de los pacientes asintomáticos con estenosis aórtica moderada-grave y validar una adaptación de la puntuación de Monin a nuestra población.

Métodos: Estudio prospectivo de 237 pacientes con estenosis aórtica degenerativa moderada-grave asintomática. Se determinó la NT-proBNP y se realizó un seguimiento clínico a todos los pacientes. Se calculó una adaptación de la puntuación de Monin como: (velocidad máxima [m/s] × 2) + (logn NT-proBNP × 1,5) (+ 1,5 si mujer). Se definió evento clínico como necesidad de cirugía valvular, ingreso hospitalario o muerte.

Resultados: El 51% eran mujeres, con una media de edad de 74 años. Datos ecocardiográficos: velocidad máxima, 4,14 ± 0,87 m/s; gradiente medio, 43,2 ± 16,0 mmHg; área valvular aórtica, 0,87 ± 0,72 cm²; índice de área valvular aórtica, 0,49 ± 0,14 cm²/m². La mediana de NT-proBNP fue 490,0 [198,0-1.312,0] pg/ml. Durante el seguimiento (mediana, 18 meses) 153 pacientes sufrieron eventos. El punto óptimo de corte de NT-proBNP fue 515 pg/ml, y se observaron supervivencias libres de eventos a 1 y 2 años del 93 y el 57% de los pacientes con NT-proBNP < 515 pg/ml frente al 50 y el 31% cuando la NT-proBNP era > 515 pg/ml. Se dividió a los pacientes en cuartiles de la puntuación de Monin. Las supervivencias libres de eventos a 1 y 2 años fueron del 87 y el 79% en el primer cuartil, frente al 45 y el 28% en el cuarto cuartil.

Conclusiones: La NT-proBNP ofrece información pronóstica de pacientes asintomáticos con estenosis aórtica moderada-grave. La puntuación descrita por Monin es adaptable a nuestra población y mejora el valor pronóstico de la NT-proBNP sola.

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Prognostic Value of NT-proBNP and an Adapted Monin Score in Patients With Asymptomatic Aortic Stenosis

ABSTRACT

Introduction and objectives: Our objective was to assess the prognostic value of NT-proBNP in patients with asymptomatic moderate/severe aortic stenosis and to validate an adapted Monin score using natriuretic peptide levels in our setting.

Methods: Prospective study of 237 patients with degenerative asymptomatic moderate/severe aortic stenosis. NT-proBNP was determined in all patients, who were then followed up clinically. The adapted Monin score was defined as follows: (peak velocity [m/s] × 2) + (logn NT-proBNP × 1.5) (+ 1.5 if woman). A clinical event was defined as surgery, hospital admission due to angina, heart failure or syncope, or death.

Results: A total of 51% were women, and the mean age was 74 years. Mean (SD) echocardiographic values were as follows: peak velocity 4.14 (0.87) m/s; mean gradient, 43.2 (16.0) mmHg; aortic valve area, 0.87 (0.72) cm², and aortic valve area index, 0.49 (0.14) cm²/m². The median NT-pro-BNP value was 490.0 [198.0-1312.0] pg/mL. There were 153 events during follow-up (median 18 months). The optimum NT-proBNP cut-point was 515 pg/mL, giving event-free survival rates at 1 and 2 years of 93% and 57%, respectively, in patients with NT-proBNP < 515 pg/mL compared with 50% and 31% in those with NT-proBNP > 515 pg/mL. Patients were divided into quartiles based on the Monin score. Event-free survival at 1 and 2 years was 87% and 79% in the first quartile, compared with 45% and 28% in the fourth quartile, respectively.

Keywords:

Aortic valve stenosis

Echocardiography

Natriuretic peptides

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Parc de Salut Mar, Pg. Marítim 25, 08003 Barcelona, España.

Correo electrónico: mgomezpe@parcdesalutmar.cat (M. Gómez).

Conclusions: NT-proBNP determination provides prognostic information in patients with asymptomatic moderate/severe aortic stenosis. The adapted Monin score is useful in our setting and allows a more precise prognosis than does the use of NT-proBNP alone.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Abreviaturas

BNP: péptido natriurético tipo B
EA: estenosis aórtica
NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético tipo B
RVA: recambio valvular aórtico
Vmáx: velocidad máxima

INTRODUCCIÓN

La estenosis aórtica (EA) es la valvulopatía más frecuente en los países occidentales, y su incidencia está aumentando debido a la mayor esperanza de vida de la población¹.

El recambio valvular aórtico (RVA) es el tratamiento de elección en pacientes sintomáticos con EA grave. Las guías de práctica clínica solo recomiendan el RVA para pacientes asintomáticos si presentan disfunción ventricular o una prueba de esfuerzo patológica^{2,3}. Sin embargo, diversos estudios indican que el pronóstico de los pacientes asintomáticos con EA grave a largo plazo no es tan benigno como inicialmente se creía⁴⁻⁸. Dado que la mortalidad quirúrgica ha disminuido en los últimos años⁹, varios grupos abogan por indicar el RVA a pacientes asintomáticos para mejorar el pronóstico¹⁰⁻¹². Sin embargo, dada la elevada prevalencia de EA en nuestro medio, plantear el RVA para todos los pacientes con EA grave no es factible organizativa y económicamente. Por lo tanto, es fundamental encontrar parámetros que permitan seleccionar a los pacientes asintomáticos con alto riesgo de sufrir eventos en la evolución. Esto permitiría indicar la cirugía de RVA para este grupo en el momento óptimo. Algunos de los parámetros que se han descrito para estratificar el riesgo requieren estudios ecocardiográficos seriados, obtención de parámetros complejos o realización de prueba de esfuerzo¹³⁻¹⁷.

Recientemente Monin et al¹⁸ han propuesto una puntuación que combina tres parámetros de fácil obtención (velocidad máxima [Vmáx], péptido natriurético tipo B [BNP] y sexo) e identifica a los pacientes con EA moderada-grave con alto riesgo de eventos en el seguimiento que, por lo tanto, se beneficiarían de RVA precoz aun estando asintomáticos.

Los objetivos del presente estudio son valorar el papel de la fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP) en la valoración pronóstica de los pacientes asintomáticos con EA moderada-grave y validar en nuestra población una adaptación de la puntuación de Monin.

MÉTODOS

Estudio prospectivo unicéntrico desarrollado desde 2006 a 2011, en el que se incluyó a 237 pacientes asintomáticos consecutivos con EA degenerativa moderada o grave (definida como Vmáx > 3,5 m/s y/o un área valvular aórtica < 1,25 cm²) con función ventricular normal (definida como fracción de eyección del ventrículo izquierdo > 55%). Solo se incluyó en el estudio a pacientes con función ventricular basal preservada, dado que el trabajo se diseñó para no mezclar entidades diferentes de conocido

pronóstico muy dispar. Un 7% de los pacientes sufrieron disfunción ventricular en su evolución, siempre asociada a deterioro clínico. Se excluyó a los pacientes con válvula aórtica bicúspide, dado el bajo número de pacientes en nuestra serie, y a los que tenían otras valvulopatías significativas asociadas. Todos los estudios se realizaron con un ecocardiógrafo General Electric Vivid 7 o 9. Se utilizó el plano ecocardiográfico en el que se registraron las mayores velocidades para calcular los gradientes transvalvulares (habitualmente el plano apical). El área valvular aórtica se calculó mediante la ecuación de continuidad y se indexó por la superficie corporal. Se realizó una analítica sanguínea con el paciente en reposo y en ayunas 15 min antes del ecocardiograma. Las muestras se centrifugaron durante 15 min, se congelaron y posteriormente se analizaron mediante inmunofluorescencia. Se definió la puntuación propuesta por Monin et al¹⁸ como (Vmáx [m/s] × 2) + (logn BNP × 1,5) (+ 1,5 si sexo femenino), utilizando el logn de NT-proBNP en vez del BNP, dado que es el que se utiliza en nuestro medio. Se evaluó a los pacientes cada 6 meses mediante control clínico, y en caso de que el paciente no hubiese acudido a su consulta, se realizó una revisión de su historia clínica hospitalaria o una entrevista telefónica para conocer su estado vital y/o funcional. El objetivo primario fue la aparición del evento combinado de ingreso hospitalario por angina, síncope o insuficiencia cardiaca, cirugía de RVA o muerte por cualquier causa. El estudio fue aprobado por el comité ético del hospital y todos los pacientes firmaron el consentimiento informado por escrito antes de su inclusión.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media ± desviación estándar y las categóricas, como número y porcentaje. Para evaluar el mejor punto pronóstico de corte de NT-proBNP, se realizó un análisis *bootstrap* mediante mil replicaciones, y después dicho punto de corte se confirmó mediante la bondad del ajuste (múltiples remuestreos permiten confirmar que el punto de corte obtenido es el más apropiado). Se determinó la sensibilidad, la especificidad y el área bajo la curva de dicho punto. La incidencia acumulativa de eventos se estimó con el método de Kaplan-Meier. El análisis univariable se realizó mediante la prueba de la t de Student o la de la U de Mann-Whitney. Las variables categóricas se analizaron con la prueba de la χ^2 o la exacta de Fisher según fuera necesario. Se realizó un análisis de regresión multivariable de Cox. Se realizó un primer modelo con las variables que componen la puntuación de Monin y un segundo con dicho modelo y otras posibles variables confusoras. Los resultados se expresan con la *hazard ratio* (HR) y el intervalo de confianza del 95% (IC95%). Para todos los análisis, un valor de p bilateral < 0,05 se consideró significativo. El análisis estadístico se realizó con SPSS 18.0 y R v. 2.11.1 (R Foundation for Statistical Computing).

RESULTADOS

Las características basales de los pacientes y su diferenciación según la aparición de eventos se recogen en la [tabla 1](#). El 51% de los pacientes eran mujeres, con una media de edad de 74 años. Según la definición de la Sociedad Europea de Cardiología², el 57% de los pacientes (135 pacientes) tenían EA grave definida por Vmáx > 4 m/s, y el 74% (176 pacientes) si el criterio era área

Tabla 1

Características basales del grupo total y según la aparición de eventos de los pacientes asintomáticos afectados de estenosis aórtica moderada o grave

	Total (n = 237)	Pacientes sin eventos (n = 78)	Pacientes con eventos (n = 153)	p
Edad (años)	74 ± 9	75 ± 10	73 ± 9	0,15
Mujeres	117 (51)	36 (46)	77 (50)	0,55
Hipertensión arterial	175 (74)	57 (73)	113 (74)	0,84
Dislipemia	147 (62)	51 (65)	93 (61)	0,64
Diabetes mellitus	65 (27)	23 (29)	42 (27)	0,74
NT-proBNP basal (pg/ml)	490,0 [198,0-1.312,0]	325,5 [161,0-798,2]	570,0 [250,0-1.486,0]	0,001
Logn NT-proBNP basal	6,3 ± 1,3	6,0 ± 1,3	6,5 ± 1,3	0,003
Creatinina (mg/dl)	1,2 ± 0,9	1,2 ± 0,7	1,2 ± 0,7	0,94
Velocidad máxima (m/s)	4,14 ± 0,87	3,84 ± 0,92	4,23 ± 0,82	< 0,001
Gradiente medio (mmHg)	43,2 ± 16,0	35,51 ± 11,5	47,0 ± 16,7	< 0,001
Gradiente máximo (mmHg)	70,2 ± 24,7	59,9 ± 17,8	75,1 ± 26,2	< 0,001
Área valvular aórtica (cm ²)	0,87 ± 0,72	0,92 ± 0,46	0,85 ± 0,83	0,43
Índice de área valvular (cm ² /m ²)	0,49 ± 0,14	0,56 ± 0,13	0,46 ± 0,14	< 0,001
Diámetro telediastólico del VI (mm)	46,6 ± 6,6	45,7 ± 6,7	46,9 ± 6,6	0,20
Diámetro telesistólico del VI (mm)	27,4 ± 8,4	26,0 ± 5,6	28,1 ± 9,6	0,042
Masa del VI (g)	232 ± 83	216 ± 66	239 ± 90	0,027
Fracción de eyección del VI (%)	64 ± 9	66 ± 8	64 ± 9	0,073
Puntuación de Monin	18,5 ± 3,1	17,3 ± 2,9	19,1 ± 3,0	< 0,001
NT-proBNP > 515 pg/ml	107 (47)	28 (36)	79 (52)	0,018

NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético tipo B; VI: ventrículo izquierdo.

Las variables cualitativas se expresan como n (%) y las cuantitativas, como media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

valvular aórtica < 1 cm². Se realizó seguimiento al 97% de los pacientes (231 pacientes), con una mediana de seguimiento de 18 [intervalo intercuartílico, 7-31] meses. El 64% (153 pacientes) presentaron el objetivo primario combinado durante el seguimiento, con una mediana de 12 [5-23] meses desde la inclusión en el estudio hasta la aparición del evento. Algunos pacientes sufrieron más de un evento durante el seguimiento, en cuyo caso se censuró al paciente en el primer evento y solo se contabilizó un acontecimiento de interés. Se registraron 183 eventos en 153 pacientes: 110 pacientes requirieron cirugía, 44 ingresaron por síntomas secundarios a EA (sin que se indicara cirugía cardíaca) y hubo un total de 29 fallecidos (el 12% de los pacientes): 14 pacientes por causa cardíaca (insuficiencia cardíaca o muerte súbita), 12 por causa extracardíaca (neoplasias, infección respiratoria o ictus) y 3 tras la cirugía de RVA. La mortalidad operatoria fue del 2,9%. Se perdió en el seguimiento a 6 pacientes. La presencia de una prueba de esfuerzo positiva, indicada según la decisión clínica de su médico tratante en casos de síntomas poco claros, sirvió para indicar cirugía valvular en un 6% de los casos intervenidos.

Mediante el test de *bootstrap* se determinó el mejor punto de corte, que en nuestra serie fue de 515 pg/ml. La sensibilidad y la especificidad de dicho punto de corte fueron del 52 y el 64% (área bajo la curva = 0,628). Se realizó un análisis de la supervivencia de Kaplan-Meier según los pacientes presentaran valores de NT-proBNP superiores o inferiores al de corte (fig. 1). Las supervivencias libres de eventos a 1 y 2 años de seguimiento fueron del 93 y el 57% de los pacientes con NT-proBNP < 515 pg/ml frente al 50 y el 31% de los pacientes por encima de ese valor.

Se dividió a los pacientes en cuartiles según la adaptación de la puntuación de Monin, y posteriormente se realizó un análisis de la supervivencia de Kaplan-Meier según los cuartiles de Monin (fig. 2). Se observó que las supervivencias libres de eventos a 1 y 2 años fueron, respectivamente, del 87 y el 79% en el primer cuartil (puntuación Monin < 16,7), el 74 y el 46% en el segundo cuartil (puntuación 16,7-18,3), el 49 y el 30% en el tercer cuartil (puntuación 18,3-20,3) y el 45 y el 28% en el cuarto cuartil (puntuación > 20,3).

En la tabla 2 se muestran los resultados del análisis multivariable en el que se observó que la V_{máx}, el índice del área valvular

aórtica y la NT-proBNP estaban relacionados de manera independiente con el pronóstico de los pacientes.

Al aplicar el mismo modelo con la puntuación de Monin adaptada (que ya contiene sexo, V_{máx} y NT-proBNP), observamos que se relacionaba de manera independiente con el pronóstico, tanto si se evaluaba cuantitativamente (tabla 3) como por cuartiles (Monin Q2 frente a Q1: HR = 2,23; IC95%, 1,28-3,88; p = 0,004; Q3 frente a Q1: HR = 3,50; IC95%, 1,95-6,24; p < 0,001; Q4 frente a Q1: HR = 3,10; IC95%, 1,73-5,55; p < 0,001).

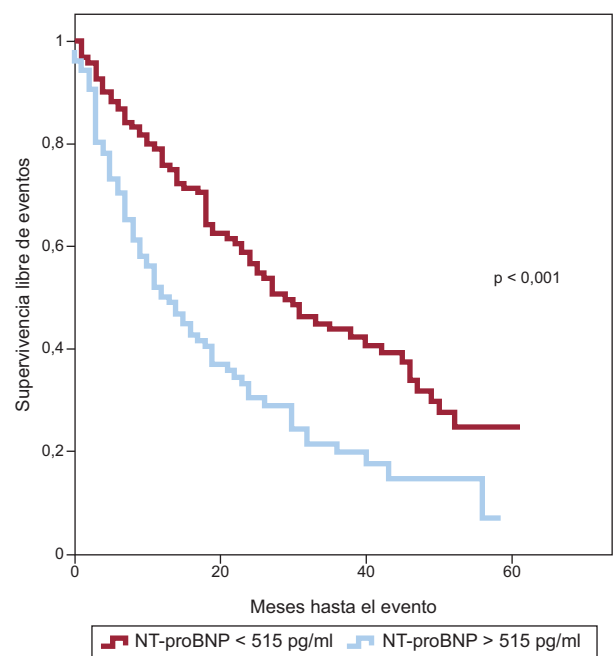


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos según valores de NT-proBNP > 515 pg/ml en los pacientes con estenosis aórtica asintomática. NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético tipo B.

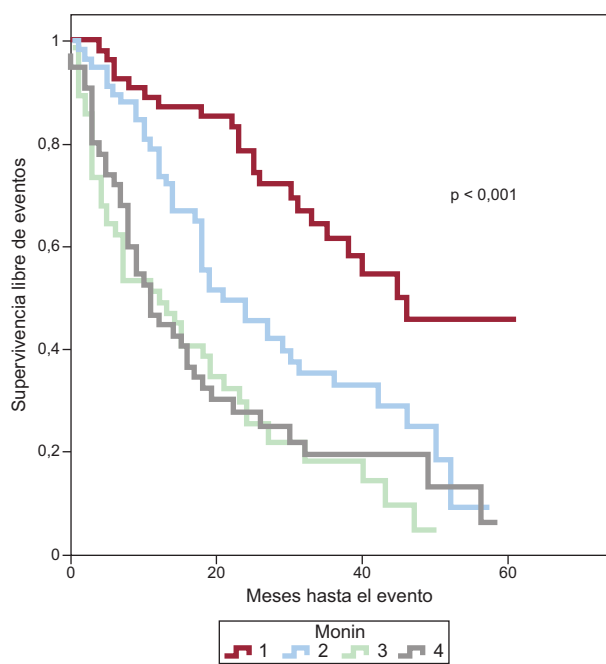


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos según los cuartiles de la puntuación de Monin de los pacientes con estenosis aórtica asintomática.

Tabla 2
Análisis del riesgo mediante regresión de Cox para la variable de valoración combinada: modelo 1

	HR	IC95%	p
Velocidad máxima	1,24	1,02-1,50	0,029
Índice AVA	0,05	0,01-0,24	< 0,001
Sexo	0,68	0,46-1,006	0,053
NT-proBNP	1,0	1,000-1,000	0,006
Masa del VI	1,002	1,000-1,004	0,108

AVA: área valvular aórtica; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético tipo B; VI: ventrículo izquierdo.

Tabla 3
Análisis del riesgo mediante regresión de Cox para la variable de valoración combinada: modelo 2

	HR	IC95%	p
Índice AVA	0,07	0,01-0,37	0,002
Puntuación de Monin	1,14	1,07-1,22	< 0,001
Masa del VI	1,00	1,000-1,003	0,14

AVA: área valvular aórtica; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; VI: ventrículo izquierdo.

El valor de corte de NT-proBNP (515 pg/ml) obtenido discriminó correctamente a los pacientes que sufrieron eventos en el seguimiento, a expensas de los que tenían EA moderada ($p < 0,001$). La puntuación de Monin fue válida para predecir eventos en ambos grupos (figs. 3 y 4) y mejoró la predicción respecto a la NT-proBNP sola.

DISCUSIÓN

Este estudio muestra que los pacientes asintomáticos con EA moderada-grave con NT-proBNP > 515 pg/ml tienen elevado riesgo de eventos durante el seguimiento. La puntuación de Monin permite una mejor estratificación del riesgo e identifica a un subgrupo de pacientes (los que se encuentran en el primer cuartil) con buen pronóstico a 2 años. Actualmente, las guías de práctica clínica solo recomiendan el RVA para pacientes asintomáticos con EA e indicación de clase I si presentan disfunción ventricular o una prueba de esfuerzo patológica^{2,3}. Los demás pacientes con EA asintomática deberían seguir controles clínicos frecuentes y ecocardiograma cada 6-12 meses^{2,3}, y solo en determinadas circunstancias se plantearía la cirugía. Aun así, no todos los pacientes con EA grave asintomática tienen una evolución benigna, ya que se han descrito supervivencias libres de eventos durante el seguimiento que varían entre el 20% y más del 50%^{4,7,8,13}. La inclusión de pacientes con EA moderada puede haber tenido impacto en los resultados. Sin embargo, el número de eventos en nuestra serie (el 64% de los pacientes) es similar al descrito por Monin et al¹⁸ (el 59,6% de los pacientes), teniendo en cuenta que en ese estudio se incluyó a pacientes con EA con Vmáx > 3 m/s. La estrategia de control clínico y ecocardiográfico seriado puede implicar la saturación de las consultas y los departamentos de

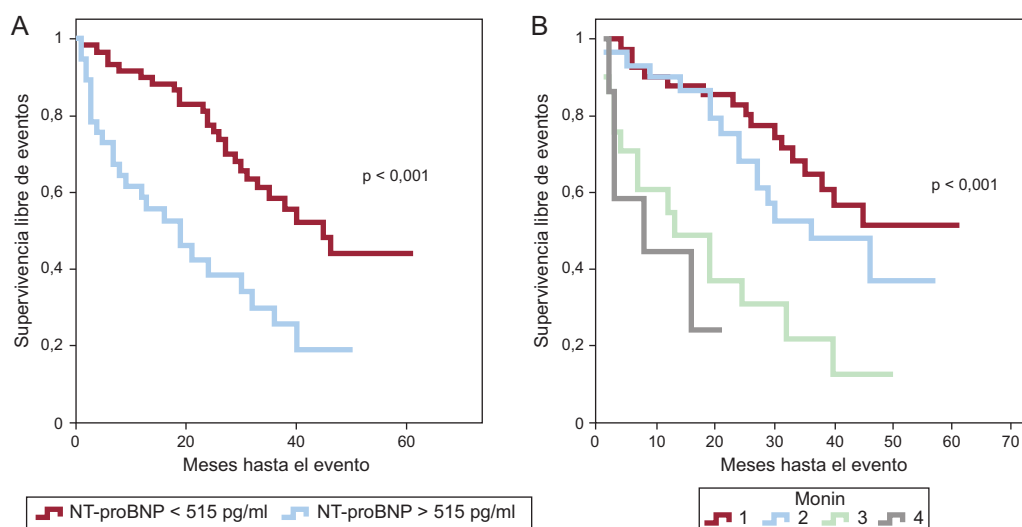


Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos de los pacientes con estenosis aórtica asintomática moderada (velocidad máxima < 4 m/s) según valores de NT-proBNP > 515 pg/ml (A) y cuartiles de Monin (B). NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético tipo B.

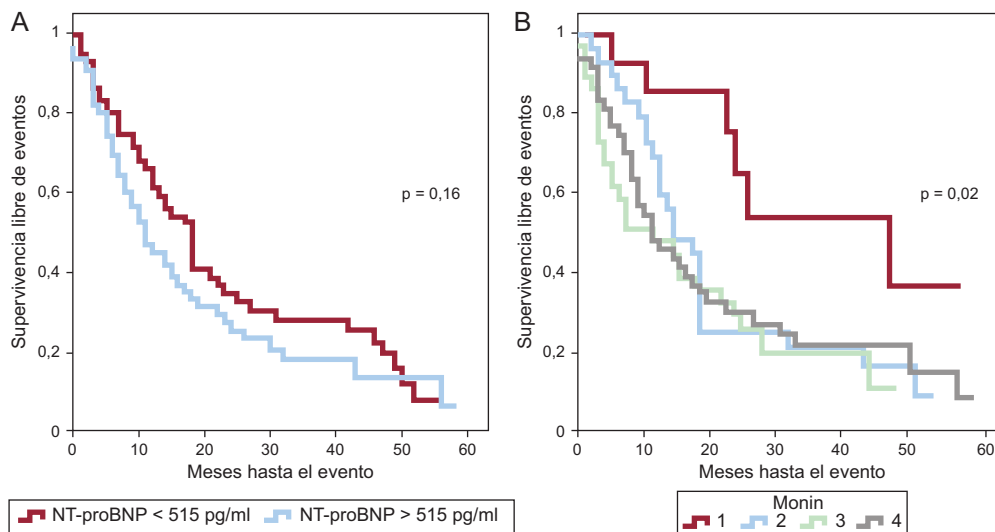


Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos de los pacientes con estenosis aórtica asintomática grave (velocidad máxima > 4 m/s) según valores de NT-proBNP > 515 pg/ml (A) y cuartiles de Monin (B). NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético tipo B.

imagen. Además, el hecho de que la mortalidad quirúrgica de los pacientes con EA haya disminuido de manera marcada en los últimos años⁹ ha motivado que diversos grupos propongan el RVA para pacientes asintomáticos para mejorar su pronóstico¹⁰⁻¹². Es importante identificar qué pacientes se beneficiarían de un RVA precoz aun estando asintomáticos para mejorar su pronóstico y a qué pacientes se podría seguir de manera menos intensiva.

La prueba de esfuerzo es una herramienta útil y segura para la estratificación de riesgo en los pacientes con EA grave asintomática^{19,20}. Sin embargo, a pesar de que un resultado anormal es indicación de RVA (síntomas con el ejercicio, clase I, nivel de evidencia C; caída de la presión arterial por debajo de la basal, IIa C)², esta no es factible en todos los ámbitos. En nuestra serie, una ergometría positiva sirvió para indicar el 6% de las cirugías.

Tanto la determinación de BNP^{16,18,21} como de su precursor (NT-proBNP)²² o ambos²³⁻²⁵ se han demostrado de valor pronóstico en la EA. Una revisión sistemática no encontró diferencias entre BNP y NT-proBNP en el diagnóstico de insuficiencia cardíaca²⁶. La NT-proBNP se degrada más lentamente y tiene mayor concentración en la circulación y menor variabilidad biológica que el BNP²⁷. En nuestra serie el mejor punto de corte de NT-proBNP fue 515 pg/ml, sensiblemente superior al encontrado en otras poblaciones de pacientes que no presentaban específicamente EA, como puede ser en atención primaria²⁸. El valor pronóstico de dicho punto de corte puede considerarse moderado (área bajo la curva = 0,628), aunque suficiente para detectar de manera independiente a un grupo significativo de los pacientes con EA todavía asintomáticos que sufrirán eventos en el seguimiento.

En los últimos años se han descrito diversos parámetros y puntuaciones que intentan predecir qué pacientes con EA sufrirán un evento durante el seguimiento¹³. En nuestra serie, la Vmáx fue un marcador independiente de eventos en la evolución, de acuerdo con varias publicaciones^{7,8,17,18,29}. Rosenhek et al⁷ demostraron que los pacientes con EA asintomática muy grave (Vmáx > 5,5 m/s) tienen mal pronóstico a largo plazo, con solo un 44 y un 4% de los pacientes libres de eventos a 1 y 4 años respectivamente. La progresión rápida de la EA tiene asimismo peor pronóstico^{13,17}. Ambos factores (Vmáx > 5,5 m/s y progresión > 0,3 m/s anual) se consideran indicación de RVA en pacientes de bajo riesgo quirúrgico (clase IIa)². El índice de área valvular aórtica también es un marcador de mal pronóstico²¹, dato corroborado en nuestra serie. Se han descrito otros parámetros ecocardiográficos de mayor complejidad, como la resistencia valvular³⁰, la impedancia

válvula-arterial^{15,31}, la deformación longitudinal sistólica del ventrículo izquierdo¹⁵, el área de aurícula izquierda indexada¹⁵, medidas de Doppler tisular²⁹ o el análisis del flujo aórtico³². A diferencia de otros trabajos^{33,34}, en nuestra serie la masa ventricular no se relacionó de manera independiente con el pronóstico.

Por lo tanto, en los últimos años ha crecido el interés por nuevos algoritmos que permitan valorar el pronóstico de la EA grave asintomática con más precisión^{15,18,34,14}. Sin embargo, algunos de estos algoritmos utilizan parámetros complejos¹⁵.

La puntuación de Monin et al¹⁸ combina tres parámetros fácilmente medibles (Vmáx, BNP y sexo). Este es el primer estudio que valida la utilidad de la puntuación de Monin adaptada a pacientes asintomáticos con EA en nuestro medio. En nuestra serie, se observó que las supervivencias libres de eventos a 1 y 2 años fueron del 87 y el 79% respectivamente en el primer cuartil, frente a menos del 49 y el 30% en el tercer y el cuarto cuartil. Por lo tanto, esta puntuación permite una mejor clasificación pronóstica entre grupos de alto (cuartiles 3 y 4) y bajo riesgo (cuartil 1) que el valor de NT-proBNP solo. Así, una puntuación Monin < 16,7 identifica a los pacientes asintomáticos con buen pronóstico a medio plazo. A los pacientes con Monin > 18,3 (cuartiles tercero y cuarto) se debería seguirlos más estrechamente y valorar la realización de una prueba de esfuerzo para una mejor estratificación del riesgo o incluso plantearse la cirugía precoz de RVA si el riesgo quirúrgico es bajo, ya que la mitad de estos pacientes tendrán síntomas en menos de 1 año.

Limitaciones

El presente estudio presenta un periodo de seguimiento de los pacientes (mediana de 18 meses) no muy largo; aun así, lo creemos suficiente para responder al objetivo inicial del trabajo. Por otro lado, la inclusión de pacientes con EA moderada (definida como Vmáx > 3,5 m/s) puede haber tenido impacto en los resultados. Sin embargo, el número de eventos en nuestra serie es similar al descrito por Monin et al. (que incluyeron a pacientes con EA con Vmáx > 3 m/s).

CONCLUSIONES

La NT-proBNP permite estratificar el pronóstico de los pacientes con EA moderada o grave antes de la aparición de síntomas. El

punto de corte óptimo encontrado fue de 515 pg/ml. La puntuación descrita por Monin es adaptable a nuestra población y mejora el valor pronóstico de la NT-proBNP sola.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferreira-González I, Pinar-Sopena J, Ribera A, Marsal JR, Cascant P, González-Alujas T, et al. Prevalence of calcific aortic valve disease in the elderly and associated risk factors: a population-based study in a Mediterranean area. *Eur J Prev Cardiol.* 2012 Jun 7. <http://dx.doi.org/10.1177/2047487312451238> [Epub ahead of print].
2. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACT). Guidelines on the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2012;33:2451-96.
3. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, De Leon Jr AC, Faxon DP, Freed MD, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:e1-142.
4. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis clinical, echocardiographic and exercise predictors of outcome. *Circulation.* 1997;95:2262-70.
5. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:2111-5.
6. Kitai T, Honda S, Okada Y, Tani T, Kim K, Kaji S, et al. Clinical outcomes in nonsurgically managed patients with very severe versus severe aortic stenosis. *Heart.* 2011;97:2029-327.
7. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, Czerny M, Mundigler G, Graf S, et al. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation.* 2010;121:151-6.
8. Pellika PA, Sarano ME, Nihimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation.* 2005;111:3290-5.
9. Malaisrie SC, McCarthy PM, McGee EC, Lee R, Rigolin VH, Davidson CJ, et al. Contemporary perioperative results of isolated aortic valve replacement for aortic stenosis. *Ann Thorac Surg.* 2010;89:751-6.
10. Kang DH, Park SJ, Rim JH, Yun SC, Kim DH, Song JM, et al. Early surgery versus conventional treatment in asymptomatic very severe aortic stenosis. *Circulation.* 2010;121:1502-9.
11. Brown ML, Pellikka PA, Schaff HV, Scott CG, Mullany CJ, Sundt TM, et al. The benefits of early valve replacement in asymptomatic patients with severe aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135:308-15.
12. Pai RG, Kapoor N, Bansal RC, Varadarajan P. Malignant natural history of asymptomatic severe aortic stenosis: benefit of aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:2116-22.
13. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2000;343:611-7.
14. Holme I, Pedersen TR, Boman K, Egstrup K, Gerds E, Kesäniemi YA, et al. A risk score for predicting mortality in patients with asymptomatic mild to moderate aortic stenosis. *Heart.* 2012;98:377-83.
15. Lancellotti P, Donal E, Magne J, Moonen M, O'Connor K, Daubert JC, et al. Risk stratification in asymptomatic moderate to severe aortic stenosis: the importance of the valvular, arterial and ventricular interplay. *Heart.* 2010;96:1364-71.
16. Rajani R, Rimington H, Chambers J. B-type natriuretic peptide and tissue doppler for predicting symptoms on treadmill exercise in apparently asymptomatic aortic stenosis. *J Heart Valve Dis.* 2009;18:565-71.
17. Nistri S, Faggiano P, Olivetto I, Papesso B, Bordonali T, Vescovo G, et al. Hemodynamic progression and outcome of asymptomatic aortic stenosis in primary care. *Am J Cardiol.* 2012;109:718-23.
18. Monin JL, Lancellotti P, Monchi M, Lim P, Weiss E, Piérard L, et al. Risk score for predicting outcome in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Circulation.* 2009;120:69-75.
19. Lancellotti P, Lebois F, Simon M, Tombeux C, Chauvel C, Pierard LA. Prognostic importance of quantitative exercise Doppler echocardiography in asymptomatic valvular aortic stenosis. *Circulation.* 2005;112 Suppl 9:1377-82.
20. Rafique AM, Biner S, Ray I, Forrester JS, Tolstrup K, Siegel RJ. Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2009;104:972-7.
21. Saito T, Muro T, Takeda H, Hyodo E, Ehara S, Nakamura Y, et al. Prognostic value of aortic valve area index in asymptomatic patients with severe aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2012;110:93-7.
22. Solberg OG, Ueland T, Wergeland R, Dahl CP, Aakhus S, Aukrust P, et al. High-sensitive troponin T and N-terminal-brain-natriuretic-peptide predict outcome in symptomatic aortic stenosis. *Scand Cardiovasc J.* 2012;46:278-85.
23. Wagner JA, Störk S, Weidemann F, Strotmann J, Fiedel C, Ertl G, et al. Natriuretic peptides and myocardial oxygen supply-to-demand ratio in patients with aortic stenosis. *Eur J Clin Invest.* 2007;37:463-71.
24. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H, et al. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation.* 2004;109:2302-8.
25. Katz M, Tarasoutchi F, Pesaro AE, Lopez RD, Spina GS, Vieira ML, et al. Natriuretic peptides and long-term mortality in patients with severe aortic stenosis. *J Heart Valve Dis.* 2012;21:331-6.
26. Clerico A, Fontana M, Zyw L, Passino C, Emdin M. Comparison of the diagnostic accuracy of brain natriuretic peptide (BNP) and the N-terminal part of the propeptide of BNP immunoassays in chronic and acute heart failure: a systematic review. *Clin Chem.* 2007;53:813-22.
27. Clerico A, Recchia FA, Passino C, Emdin M. Cardiac endocrine function is an essential component of the homeostatic regulation network: physiological and clinical implications. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;290:H17-29.
28. Verdu JM, Comin-Colet J, Domingo M, Lupon J, Gomez M, Molina L, et al. Punto de corte óptimo de NT-proBNP para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca mediante un test de determinación rápida en atención primaria. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:613-9.
29. Lancellotti P, Moonen M, Magne J, O'Connor K, Cosyns B, Attena E, et al. Prognostic effect of long-axis left ventricular dysfunction and B-type natriuretic peptide levels in asymptomatic aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2010;105:383-8.
30. Bermejo J, Odreman R, Feijoo J, Moreno MM, Gómez-Moreno P, García-Fernández MAJ. Clinical efficacy of Doppler-echocardiographic indices of aortic valve stenosis: a comparative test-based analysis of outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:142-51.
31. Rieck AE, Gerds E, Lønnebakken MT, Bahlmann E, Cioffi G, Gohlke-Bärwolf C, et al. Global LV load in asymptomatic aortic stenosis: covariates and prognostic implication (the SEAS trial). *Cardiovasc Ultrasound.* 2012;10:43.
32. Melis G, Frontera G, Caldentey G, Sahuquillo A, Fernández-Palomeque C, Forteza JF, et al. El análisis del flujo aórtico por ecocardiografía Doppler es útil en la estratificación pronóstica de los pacientes con estenosis aórtica grave con fracción de eyección normal. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:261-8.
33. Cioffi G, Faggiano P, Vizzardi E, Tarantini L, Cramariuc D, Gerds E, et al. Prognostic effect of inappropriately high left ventricular mass in asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart.* 2011;97:301-7.
34. Cioffi G, Mazzone C, Faggiano P, Tarantini L, Di Lenarda A, Russo TE, et al. Prognostic stratification by conventional echocardiography of patients with aortic stenosis: The «CAIMAN-ECHO Score». *Echocardiography.* 2013;30:367-77.

4. SUBPROJECTE 2

Cladellas M, **Farré N**, Comín-Colet J, Gómez M, Meroño O, Bosch MA, Vila J, Molera R, Segovia A, Bruguera J.

Effects of preoperative intravenous erythropoietin plus iron on outcome in anemic patients after cardiac valve replacement.

Am J Cardiol. 2012 Oct 1;110(7):1021-6.

Factor d'ímpacte de la revista: 3.209 (2012). Q2 (38/124).

Effects of Preoperative Intravenous Erythropoietin Plus Iron on Outcome in Anemic Patients After Cardiac Valve Replacement

Mercè Cladellas, MD, PhD^{a,*}, Nuria Farré, MD^a, Josep Comín-Colet, MD, PhD^a, Miquel Gómez, MD^a, Oona Meroño, MD^a, M. Alba Bosch, MD^b, Joan Vila, MSc^c, Rosa Molera, BS^d, Anna Segovia, BS^d, and Jordi Bruguera, MD^a

Preoperative anemia is a risk factor for postoperative morbidity and in-hospital mortality in cardiac surgery. However, it is not known whether treatment of anemia before cardiac surgery by administering recombinant human erythropoietin (rhEPO) plus iron improves postoperative outcomes and decreases red blood cell transfusions in these patients. In 1998 a collection of consecutive data for patients who underwent valve replacement was initiated and the inclusion criterion was anemia. Treatment with rhEPO was given at a dose of 500 IU/kg/day every week for 4 weeks and the fifth dose 48 hours before valve replacement. During each rhEPO session, patients received intravenous iron sucrose supplementation. The intervention cohort (2006 to 2011) included 75 patients and the observation cohort was composed of 59 patients who did not receive any treatment (1998 to 2005). Multivariable logistic regression analysis showed that administration of combined therapy was independently associated with decreased postoperative morbidity (odds ratio [OR] 0.13, 95% confidence interval [CI] 0.03 to 0.59 $p = 0.008$) and in-hospital mortality (OR 0.16, 95% CI 0.28 to 0.95 $p = 0.04$) after adjusting for logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation score, type of intervention, time of cardiopulmonary bypass, and year of surgery. Individually, this treatment also decreased postoperative renal failure (OR 0.23, 95% CI 0.06 to 0.88, $p = 0.03$). Rate of red blood cell transfusion decreased from 93% in the observation cohort to 67% in the intervention cohort as did days of hospitalization (median, 15 days, 10 to 27, versus 10 days, 8 to 14, respectively, $p = 0.01$ for all comparisons). In conclusion, administration of intravenous rhEPO plus iron in anemic patients before valve replacement improves postoperative survival, decreases blood transfusions, and shortens hospitalization. © 2012 Elsevier Inc. All rights reserved. (Am J Cardiol 2012;110:1021–1026)

Two randomized trials of anemic patients with coronary bypass surgery or valvular heart disease have demonstrated the efficacy of preoperative recombinant human erythropoietin (rhEPO) administration to decrease red blood cell (RBC) transfusion.^{1,2} It is not known whether this treatment improves postoperative outcomes in these patients. The most recent guidelines published in 2011 by the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists include administration of rhEPO plus iron in anemic patients with level of evidence B, class IIa before cardiac surgery with the objective of decreasing RBC transfusion.³ Consequently, the main aim of this study was to investigate whether the combined therapy of intravenous rhEPO and iron before valve replacement (VR) improves postoperative mortality and morbidity. As a secondary ob-

jective, we evaluated the extent to which RBC transfusions were decreased in these patients.

Methods

In January 1998 the department of cardiology of Hospital Mar initiated the collection of consecutive data for a registry of patients undergoing cardiac surgery. Of 894 patients who underwent VR, only anemic patients (≥ 18 years old) undergoing elective heart valve surgery were included. The institutional review board of the ethics committee approved the study protocol and patients provided written informed consent. These patients were divided into 2 cohorts. The first cohort was involved in an observation study (from January 1998 to December 2005) of anemic patients whose results were previously published.⁴ This study showed increased postoperative morbidity and in-hospital mortality compared to nonanemic patients. After these results, we prospectively investigated the administration of rhEPO and iron to correct the anemia before VR and improve postoperative outcomes. This study ranged from January 2006 to 2011 and involved the second or intervention cohort.

All patients in the intervention cohort received treatment with intravenous rhEPO (Epoetin-Beta, Neo-Recormon, Roche, Germany) and intravenous iron sucrose (Viferon, Vifor-Uriach, Spain) before VR (nonrandomized). This in-

^aDepartment of Cardiology, Hospital del Mar (Parc de Salut Mar), Department of the Medicine Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ^bBanc de Sang i Teixits, ^cCIBER Epidemiology and Public Health (CIBERESP), IMIM-Institut de Recerca Hospital del Mar, and ^dCardiovascular Perfusion, Hospital de Sant Pau, Barcelona, Spain.

This study was supported by the Catalonia Society of Cardiology, Barcelona, Spain.

*Corresponding author: Tel: 34-93-248-3118; fax: 34-93-248-3398.

E-mail address: mcladellas@hospitaldelmar.cat (M. Cladellas).

Table 1

Preoperative clinical characteristics and operative procedures divided into the intervention cohort with intravenous recombinant human erythropoietin plus intravenous iron and the observation cohort in anemic patients

Variables	All Patients (n = 134)	Observation Cohort (n = 59)	Intervention Cohort (n = 75)	p Value
Age (years)	72 ± 9	71 ± 8	73 ± 10	0.16
Women	89 (66%)	42 (71%)	47 (63%)	0.30
Initial hemoglobin (g/dL)	11 ± 0.9	10.9 ± 0.9	11 ± 1	0.12
Preoperative hemoglobin (g/dL)	11.8 ± 1.3	10.9 ± 0.9	12.6 ± 0.9	<0.001
Risk factors				
Diabetes	40 (30%)	12 (20%)	28 (37%)	0.03
Hypertension	95 (71%)	41 (70%)	54 (72%)	0.75
Hypercholesterolemia	64 (48%)	23 (39%)	41 (55%)	0.07
Current smoking	19 (14%)	9 (15%)	10 (14%)	0.16
Clinical symptoms				
New York Heart Association class III or IV	71 (53%)	35 (59%)	36 (48%)	0.19
Ejection fraction <50%	14 (11%)	5 (9%)	9 (13%)	0.37
Co-morbidities				
Atrial fibrillation	31 (24%)	12 (22%)	19 (27%)	0.56
History cerebral vascular accident	4 (3%)	1 (2%)	3 (4%)	0.62
Previous cardiac surgery	8 (6%)	4 (7%)	4 (5%)	0.99
Serum creatinine >1.5 mg/dl	18 (14%)	8 (14%)	10 (14%)	0.98
Chronic obstructive pulmonary disease	57 (59%)	23 (70%)	34 (53%)	0.11
Body surface area (m ²)	1.7 ± 0.2	1.67 ± 0.1	1.72 ± 0.2	0.15
Weight (kg)	68 ± 12	67 ± 12	70 ± 10	0.28
Pulmonary hypertension >60 mm Hg	23 (22%)	10 (31%)	13 (18%)	0.12
EuroSCORE	9 ± 3	8.2 ± 2.6	8.9 ± 2.9	0.15
Operative procedures				
Aortic occlusion time	73 ± 29	62 ± 27	80 ± 29	0.001
Extracorporeal bypass time	110 ± 40	114 ± 37	110 ± 42	0.12
Prostheses				
Mitral	24 (18%)	17 (29%)	7 (9%)	0.01
Aortic	90 (67%)	35 (59%)	55 (73%)	
Double	20 (15%)	7 (12%)	13 (17%)	
Coronary bypass	34 (25%)	11 (19%)	23 (31%)	0.11
Blood loss, median (quartiles 1–3)	1,210 (810–1,680)	1,240 (790–1,800)	1,210 (810–1,680)	0.61

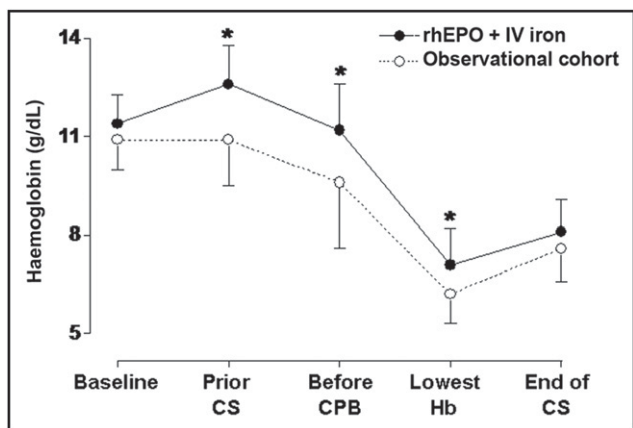


Figure 1. Comparison of hemoglobin before surgery and during cardiopulmonary bypass (CPB) in the 2 cohorts. Hemoglobin levels were significantly higher in patients who received recombinant human erythropoietin plus iron than patients in the observation cohort (*p <0.001) except at the end of surgery, after having received transfusions. CS = cardiac surgery; IV = intravenous.

intervention started 1 month before VR and rhEPO was given at a dose of 500 IU/kg/day every week for 4 weeks and the fifth dose 48 hours before surgery. During each rhEPO session, patients received iron supplementation (maximum

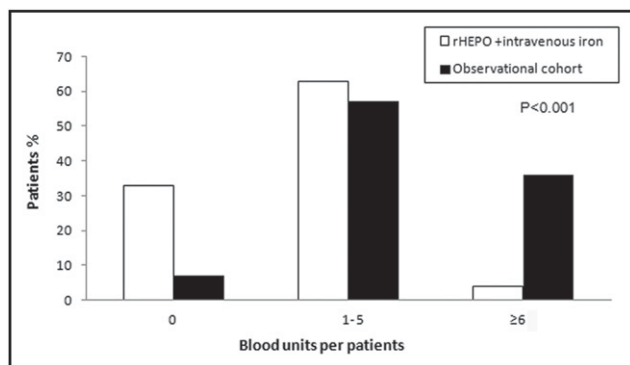


Figure 2. During hospitalization there was a significant difference in the number of transfusions between the 2 cohorts. In the observation cohort 93% of patients received red blood cell transfusions and 36% of patients in this group were given ≥6 U. In contrast, in the intervention cohort 67% of patients were transfused and only 4% received ≥6 U.

dose 200 mg/day in a drip infusion for 2 hours). Dose of iron administered was calculated using the following formula: iron deficiency (milligrams) = body weight (kilograms) × (target hemoglobin [130 g/dl] – actual hemoglobin) × 0.24 + 500. Control of hemoglobin (Hb) was scheduled midway through the intervention and therapy was stopped when the Hb level reached normal values. Anemia

Table 2

Effects of combined treatment with intravenous recombinant human erythropoietin plus intravenous iron on mortality and morbidity after valve replacement by multivariable logistic regression

Variables	OR (95% CI)	p Value	Hosmer–Lemeshow	c-Index
All major adverse cardiac events	0.13 (0.03–0.59)	0.008	0.86	0.79
Renal failure	0.23 (0.06–0.88)	0.03	0.51	0.79
In-hospital mortality	0.16 (0.28–0.97)	0.04	0.66	0.81

All variables were adjusted by year of valve replacement, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation score, type of intervention, and length of cardiopulmonary bypass.

was defined as Hb <13 g/dL for men and <12 g/dL for women according to World Health Organization criteria. Exclusion criteria included emergency surgery, isolated coronary artery bypass grafting, anemia from intestinal bleeding, and patient refusal of treatment. Clopidogrel was withheld 10 days before cardiac surgery, and vitamin K antagonist was replaced by enoxaparin 5 days before surgery.

All patients were operated on by surgeons at our reference hospital (Hospital de Sant Pau, Barcelona, Spain) without significant changes between these periods. They used a standard cardiopulmonary bypass technique with moderate hypothermia (body temperature 33°C to 35°C). RBC transfusion was administered according to the protocol when Hb was <7 g/dl during or after cardiac surgery. Moreover, the surgical team had no knowledge of which patients were anemic or had received combined therapy before VR.

Clinical characteristics before surgery (risk factors, co-morbidities, and affected valves), aortic cross-clamping time and cardiopulmonary bypass time, number of RBC units, among others, were recorded. Definitions of risk factors and postoperative complications have been described elsewhere.⁴ Preoperative variables studied included classic cardiovascular risk factors and history of stroke, myocardial infarction, and atrial fibrillation or flutter. Functional New York Heart Association class III or IV and ejection fraction <50% were considered risk factors. Chronic obstructive pulmonary disease was defined as a risk factor when forced expiratory volume in 1 second was <75% or if there was a diagnosis previously made by a physician. All patients underwent coronary angiography with the exception of men <45 years old and women <55 years old without risk factors. For each patient, we calculated the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation score (EuroSCORE). Hb levels were measured at the start of surgery, before initiation of cardiopulmonary bypass, every 15 minutes during cardiopulmonary bypass, and at the end of VR. Blood transfusion included those RBC units transfused in the operating-room and in the postoperative period until discharge. We divided the number of RBC transfusions received into 3 groups: no transfusion, 1 to 5 RBC units, and ≥6 RBC units. Total blood loss included bleeding in the operating room plus blood loss from thoracic drainage.

Postoperative morbidity included major adverse cardiovascular events such as heart failure, permanent cerebral vascular accident, renal failure, perioperative myocardial infarction, cardiac tamponade, reoperation, severe infection (sepsis, pneumonia, or mediastinitis), prolonged ventilation (≥24 hours), thrombosis or dysfunction of the prosthesis, and endocarditis as described previously.⁴ These major adverse cardiovascular events were analyzed as a composite outcome and separately.

Continuous variables were expressed as mean ± SD and categorical data were expressed as real number and percentage. Univariate analysis was performed using Student's *t* test or Mann–Whitney *U* test according to distribution characteristics of variables. Categorical variables were analyzed with chi-square test or Fischer's exact test when appropriate. Univariate analysis was used for identified risk factors with a potentially confounding effect on composite major adverse cardiovascular events and in-hospital mortality. Variables that achieved marginally statistical significance (*p* <0.15) in univariate analysis were selected to be included in multivariable logistic regression. Backward modeling was used to assess the independent association between combined therapy (rhEPO and iron) administration and risk for in-hospital mortality or composite major adverse cardiovascular events. Variables were removed 1 by 1 if their exclusion did not modify significantly the likelihood ratio statistics of the model. When removal of any variable changed the estimated parameters of the remaining variables by >15%, it was considered a confounding effect and that variable was retained in the model regardless of its statistical significance.

Sensitivity analysis was performed to evaluate the rhEPO and iron effect adjusted for confounders related to major differences between groups in univariate analysis. So we matched rhEPO groups for age, gender, EuroSCORE, and Hb before administration of this treatment. In these new groups multivariable logistic regression was carried out to assess the independent association between preoperative treatment and composite major adverse cardiovascular events or in-hospital mortality.

In the 2 different statistical risk adjustment methods we evaluated model discrimination using the c-index and calibration using the Hosmer–Lemeshow statistic. No sample size/power was calculated before the study. This is an ongoing cohort and we expect to increase the cohort in the future. Our data had a power of 80% to detect a significant odds ratio (OR) of ≤0.30.

All statistical tests with 2-sided *p* values <0.05 were considered statistically significant. Statistical analysis was performed with R, a language and environment for statistical computing (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Results

We enrolled 134 patients divided into 2 cohorts. The observation cohort included 59 patients and the intervention cohort contained 75 patients. This combined therapy increased the mean Hb level from 11.2 ± 1 g/dl at baseline to

12.6 ± 0.9 g/dl before VR ($p < 0.001$; Table 1) and no side effects related to treatment were observed. Clinical characteristics, risk factors, and co-morbidities between the 2 cohorts are presented in Table 1.

The main difference between the 2 cohorts was a longer aortic cross-clamping time in the intervention cohort (80 ± 29 vs 62 ± 26 , $p = 0.001$; Table 1). However, the nadir on cardiopulmonary bypass was significantly greater in this cohort (7.2 ± 1.1 vs 6.3 ± 1.2 g/dl, $p < 0.001$) as shown in Figure 1. Consequently, 33% of patients in the intervention cohort were not given any RBC units compared to only 7% in the observation cohort ($p < 0.001$; Figure 2). Moreover, there was a significant correlation between nadir of Hb and RBC transfusions ($r = 0.56$, $p < 0.001$).

Postoperative outcomes in unadjusted analysis showed a significant decrease in composite major adverse cardiovascular events in the intervention group (40% vs 79% observation group, $p < 0.001$). Individual adverse postoperative outcomes that decreased significantly were acute renal failure (29% vs 54%, $p = 0.004$), severe infection (8% vs 24%, $p = 0.01$), heart failure (25% vs 44%, $p = 0.01$), and prolonged ventilation (15% vs 29%, $p = 0.02$). We did not observe any differences between cohorts for other postoperative complications.

In univariate analysis, in-hospital mortality was lower in the intervention cohort compared to the observation cohort (9% vs 23%, $p = 0.04$), which represents a 13% decrease in absolute risk of mortality. In the intervention group there were 7 deaths (5 women and 2 men): 5 deaths were secondary to heart failure (2 because of right ventricular dysfunction). The fifth death was due to an inability to come off pump in the operating room, and the remaining death was due to a dysfunction of the aortic prosthesis when the patient came off pump. In the control cohort there were 14 deaths (12 women and 2 men). Causes of death were severe infection in 5 patients, heart failure in 4, permanent stroke in 2, reintervention for bleeding in 2, and respiratory failure in 1 patient.

These improvements in morbidity and mortality in the intervention group were reflected in a significantly shorter postoperative hospital stay (intervention cohort, median 10 days, quartiles 1 to Q3 8 to 14, vs observation cohort, median 15 days, 10 to 27, $p = 0.01$).

Preoperative clinical characteristics, risk factors, and EuroSCORE (8.4 ± 2.8 vs 9.4 ± 2.6 , $p = 0.17$) were similar in patients who died and in those who survived. However, patients who died had a longer cardiopulmonary bypass time (137 ± 65 vs 104 ± 32 minutes, $p = 0.002$) and received more RBC units than those who survived. All patients who did not receive any transfusions survived (28 patients), whereas 11 of 21 patients who were given ≥ 6 RBC units died ($p < 0.001$). There were no differences in Hb levels during the operation between patients who survived and those who died, except for the nadir of Hb. Patients who survived had a significantly higher Hb nadir than those who died (6.9 ± 1.2 vs 6.3 ± 0.9 g/dl, $p = 0.01$).

In contrast, in nonanemic patients the mortality rate decreased during the study time, but to a lesser extent than in anemic patients: mortality in the first period (1998 to 2005) was 7% and decreased to 4% in the second period (2006 to 2011, $p = 0.13$).

Risk factors for postoperative adverse outcomes identified in univariate analyses were entered in multivariable logistic regression as confounding variables. After adjusting for several co-morbidities and year of surgery, treatment of anemia before VR was independently associated with a significant decrease in composite major adverse cardiovascular events and in in-hospital mortality. Furthermore, when postoperative complications were analyzed separately, this therapy proved to have an independent association with decreased postoperative renal failure as presented in Table 2.

Moreover, we performed sensitivity analysis matching the 2 groups for age, gender, EuroSCORE, and baseline Hb. Fifty-six patients were paired (23 in each group) and results were fairly similar to those found when all data were used. Logistic regression adjusted for length of cardiopulmonary bypass and year of cardiac surgery produced an OR of 0.1 (95% confidence interval [CI] 0.02 to 0.41, $p = 0.001$) for composite of major adverse cardiovascular events (Hosmer–Lemeshow test 0.48 and c-index 0.81). The OR was marginally significant at 0.16 (95% CI 0.2 to 1.1, $p = 0.07$) for in-hospital mortality (Hosmer–Lemeshow test 0.27 and c-index 0.85) and the OR was 0.18 (95% CI 0.05 to 0.65, $p = 0.009$) for renal failure (Hosmer–Lemeshow test 0.44 and c-index 0.71).

Discussion

The findings of this study strongly suggest that the combined therapy of intravenous rhEPO and iron administered before cardiac VR in anemic patients is associated with a significant improvement in postoperative outcomes and a significant decrease in RBC transfusions.

In recent years, preoperative anemia has been described as a risk factor in cardiac surgery.^{5–7} Zindrou et al⁸ reported that mortality rate increased fivefold after cardiac surgery in anemic patients who underwent coronary artery bypass grafting on pump. In valvular surgery, our group found that anemia was associated with a greater than threefold increase in the odds of death (OR 3.6, 95% CI 1.3 to 10) and a greater than fourfold increase in the odds of major complications (OR 4.6, 95% CI 2.14 to 10.3) after adjusting for EuroSCORE.⁴ Moreover, previous studies have reported that a lower nadir hematocrit on cardiopulmonary bypass is associated with increased in-hospital mortality and severe postoperative complications.^{9,10} Habib et al¹¹ divided postoperative outcomes into 5 groups according to lowest hematocrit during cardiopulmonary bypass. The nadir of hematocrit in the highest quintile was 27.5% (preoperative hematocrit 42.6%). In this group mortality rate was only 1.6% and 3.6% of patients received RBC units. In contrast, the nadir of hematocrit in the lowest quintile was 15.9% (preoperative value was 32%). Mortality rate and blood transfusion in the latter group increased to 7.5% and 66.6%, respectively ($p < 0.001$ for the 2 comparisons). This study showed that the nadir level on cardiopulmonary bypass is proportional to preoperative hematocrit, whereas a lower nadir of Hb is associated with increases in perioperative mortality and RBC transfusion.

Low preoperative Hb is a risk factor that can be modified by treatment before cardiac surgery. In this regard, Williams et al¹² reported that an increase of 1 g/dl of preoperative Hb is associated with a 46% decrease (OR 0.54, 95% CI 0.43 to

0.69) in massive transfusion (≥ 5 RBC units). Consistent with these data, in our study mean preoperative Hb increased by 1.4 g/dl in the cohort treated with rhEPO plus iron and the nadir of Hb on cardiopulmonary bypass was higher than in the observation cohort (7.2 ± 1.1 vs 6.3 ± 2 g/dl, respectively, $p < 0.001$; Figure 1). Consequently, 33% of patients in the intervention group did not receive a blood transfusion, whereas only 7% of patients in the observation cohort were free of transfusion because blood transfusion was carried out when Hb < 7 g/dl according to the protocol. Furthermore, the number of patients needing a transfusion of ≥ 6 U of RBCs decreased from 36% in the observation cohort to 4% in the intervention cohort (Figure 2). These results are consistent with those of Habib et al.¹¹

In our study, patients who died had received more RBC transfusions than patients who survived. These results are consistent with previous studies that described an association between RBC transfusion and perioperative mortality, sepsis, renal dysfunction, or multiorgan failure.^{13–15} Recently, a study has linked low perioperative Hb and greater requirements of RBC transfusion to a higher risk of stroke.¹⁶ Prolonged RBC storage causes depletion of 2,3-diphosphoglycerate in hemocytes, which may lead to decreased oxygen delivery at the tissue level. There is some evidence that part of the adverse outcome observed in RBC transfusions may be associated with prolonged RBC storage. In contrast, new RBCs formed because rhEPO and iron therapy have a greater concentration of 2,3-diphosphoglycerate, allowing an increased availability of oxygen to tissues.¹⁷ One study has found that use of rhEPO before cardiac surgery provided an increase of extractable oxygen and generated a lower incidence and severity of lactic acidosis after operation, an indicator of systemic hypoperfusion and tissue hypoxia.¹⁸ Moreover, Haljan et al.¹⁹ in 32 randomized patients who received rhEPO before cardiac surgery reported an association between this drug and improvements in neurocognitive dysfunction after surgery.

After adjusting for well-known risk factors in cardiac VR (EuroSCORE, type of intervention, and length of cardiopulmonary bypass) and year of VR, multivariable regression analysis showed that the combined therapy of rhEPO plus iron was independently associated with an improvement in composite major adverse cardiovascular events and renal dysfunction when analyzed separately. Furthermore, this combined therapy was associated with a significant decrease in in-hospital mortality (Table 2). In addition, similar results were obtained using matched patients in a sensitivity analysis adjusted for age, gender, EuroSCORE, and preoperative Hb.

Consistent with lower postoperative complications and mortality rate, patients in the intervention group had a significant decrease in hospitalization (median 10 days) compared to the observation cohort (median 15 days, $p = 0.01$). This finding is important because although rhEPO and intravenous iron are expensive drugs, the decrease in days of hospitalization may make this combination cost-effective.

All studies on rhEPO and iron have reported a decrease of RBC transfusions, but to the best of our knowledge there are no available data on the effects of anemia correction before VR with these drugs on postoperative outcomes. It is noteworthy that studies on rhEPO used very different doses

and timings of administration before surgery.^{1,20,21} In our study we chose 500-IU/kg doses because this administration increased the level of Hb before cardiac surgery by 1.5 g/dl (95% CI 1.1 to 1.9) and RBC transfusions were decreased in a study by Sowade et al.² Moreover, onset of the pharmacologic effect of rhEPO is 4 to 6 days³ and anemic patients may require a longer period to achieve hematopoiesis.

There are some concerns about the safety of rhEPO regarding hypertension and other potentially severe secondary effects. In the present study, in accordance with previous studies in cardiac surgery, no increased risk of postoperative thrombosis in prosthetic valves² was demonstrated with this treatment. Moreover, studies in patients with chronic heart failure who received the combined therapy have shown a better quality of life without increasing secondary events related to it.^{22–24}

The main limitation of the study is that anemic patients were not randomized to receive combined treatment or placebo. This may lead to potential bias in interpreting the results. To decrease this potential bias we used 2 different statistical risk-adjustment methods (multivariable logistic regression and sensitivity analysis matching adjusted for age, gender, EuroSCORE, and preoperative Hb) that led to similar results. The other limitation of the study is the long period analyzed. Although we did not find any significant changes in surgical technique or anesthetic care between periods, this long period analyzed could lead to a bias owing to some unrecognized confounders. To overcome this difficulty, in the multivariable regression we adjusted for year of surgery among other factors. Moreover, we analyzed mortality rate in nonanemic patients in our series during the same period, which decreased from 7% in the first period to 3% in the last period, an absolute risk decrease that was much lower than that observed in anemic patients (4% vs 14% absolute risk decrease). These observations suggest that although year of surgery may have played a role in the decrease in mortality in VR, the improvement in survival seen in anemic patients is not accounted for by this fact alone. Hence, it is likely that rhEPO and iron play an important role in decreasing postoperative morbidity and mortality.

It is not possible to know whether the improvement in postoperative outcomes is due to the combined treatment (rhEPO and iron) or secondary to only 1 drug. Recently, in chronic heart failure the administration of only iron, with or without anemia, led to improved symptoms and a better quality of life.²⁵ In our study, iron supplementation was necessary because rhEPO stimulates bone marrow production of RBC units and requires adequate iron availability for the production of new erythrocytes.

Acknowledgments: The authors gratefully acknowledge Paula Cabero, BS and Montserrat Navarro, BS for their help in the coordination between hospitals, Manuel Muñoz, MD, PhD for his advice, and Francis McCabe, BS for his assistance in the translation of the report.

1. 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.

2. 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.
3. Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, Hammon JW, Reece TB, Saha SP, Song HK, Clough ER; Society of Cardiovascular Anesthesiologists Special Task Force on Blood Transfusion. 2011 Update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force. *Ann Thorac Surg* 2011;91:944–982.
4. Cladellas M, Bruguera J, Comín J, Vila J, de Jaime E, Martí 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.
5. 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.
6. van Straten AH, Hamad MA, van Zundert AJ, Martens EJ, Schönberger 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.
7. Muñoz M, Ariza D, Gómez-Ramírez S, Hernández P, García-Erce J, Leal-Noval S. Preoperative anemia in elective cardiac surgery: prevalence, risk factors, and influence on postoperative outcome. *Transfus Med* 2010;11:47–56.
8. Zindrou D, Taylor KM, Bagger JP. Preoperative haemoglobin concentration and mortality rate after coronary artery bypass surgery. *Lancet* 2002;359:1747–1748.
9. 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–II-199.
10. 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.
11. 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.
12. Williams JB, Phillips-Bute B, Bhattacharya SD, Shah AA, Andersen ND, Altintas B, Lima B, Smith PK, Hughes GC, Welsby IJ. Predictors of massive transfusion with thoracic aortic procedures involving deep hypothermic circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:1283–1288.
13. 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.
14. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, McCluskey SA, Chan CT, Wong PY, Beattie WS. Influence of erythrocyte transfusion on the risk of acute kidney injury after cardiac surgery differs in anemic and nonanemic patients. *Anesthesiology* 2011;115:523–530.
15. Gross I, Shander A, Waters JH. The evidence shows that allogeneic transfusion is associated with reduced survival after coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology* 2010;112:760–761.
16. Bahrainwala ZS, Grega MA, Hogue CW, Baumgartner WA, Selnes OA, McKhann GM, Gottesman RF. Intraoperative hemoglobin levels and transfusion independently predict stroke after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 2011;91:1113–1118.
17. Birgegård G, Sandhagen B. Erythropoietin treatment can increase 2,3-diphosphoglycerate levels in red blood cells. *Scand J Clin Lab Invest* 2001;61:337–340.
18. 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.
19. Haljan G, Maitland A, Buchan A, Arora RC, King M, Haigh J, Culleton B, Faris P, Zygun D. The Erythropoietin Neuroprotective Effect: Assessment in CABG Surgery (TENPEAKS): a randomized, double-blind, placebo controlled, proof-of-concept clinical trial. *Stroke* 2009;40:2769–2775.
20. Weltert L, D'Alessandro S, Nardella S, Girola F, Bellisario A, Maselli D, De Paulis R. Preoperative very short-term, high-dose erythropoietin administration diminishes blood transfusion rate in off-pump coronary artery bypass: a randomized blind controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:621–627.
21. Yoo YC, Shim JK, Kim JC, Jo YY, Lee JH, Kwak YL. Effect of single recombinant human erythropoietin injection on transfusion requirements in preoperatively anemic patients undergoing valvular heart surgery. *Anesthesiology* 2011;115:929–937.
22. Comín-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.
23. 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.
24. 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.
25. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Lüscher 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.

5. DISCUSSIÓ

5.1. MILLORA EN L'ESTRATIFICACIÓ PRONÒSTICA DE L'ESTENOSI AÒRTICA

Degut a l'envelliment de la població, la patologia valvular degenerativa, en especial l'aòrtica, és actualment la principal causa d'afectació valvular (1,49). Les estimacions de l'*Instituto Nacional de Estadística* i EuroStat són que 23.5 % de la població europea al 2030 serà major de 65 anys (123) i el 37% de la població espanyola serà major de 64 anys en 2052 (9). Tenint en compte que la prevalença de valvulopatia aòrtica degenerativa és del 2-7% de la població major de 65 anys i del 12-13% en majors de 75 anys (5–7,49), és previsible que en els propers anys es produeixi un important augment de pacients amb estenosi aòrtica.

A mesura que passen els anys i augmenta l'edat de la població, no només augmenta la prevalença de l'estenosi aòrtica, sinó que s'incrementa el grau de severitat de la valvulopatia (124–126). Sabem també que el pronòstic de la malaltia empitjora dramàticament amb l'aparició de símptomes, essent la supervivència estimada de només el 15-50% als 5 anys. Els pacients asimptomàtics no tenen tan bon pronòstic com inicialment es pensava, ja que la supervivència lliure d'esdeveniments varia entre el 20-50% dels pacients als 2 anys (39–44).

La mortalitat de la cirurgia de recanvi valvular ha disminuït en els darrers anys, i en 2008 a Catalunya la mortalitat del recanvi valvular aòrtic va ser del 4.23% globalment, però només del 2.49% en menors de 75 anys i del 7.41% en majors de 75 anys (127). A major edat, el risc quirúrgic és més elevat ja que els pacients tenen comorbiditats més freqüentment (46,47,50).

Per tots aquest motius, d'una banda és necessari identificar els pacients amb major risc de presentar esdeveniments adversos en el futur, de manera que si tenen un baix risc quirúrgic poder-los oferir una cirurgia precoç. D'altra banda, cal identificar nous factors de risc potencialment tractables abans de la cirurgia per

disminuir el risc de mortalitat, complicacions i necessitat de transfusió sanguínia després de la cirurgia.

En el primer treball de tesi, hem mostrat que els pacients asimptomàtics amb estenosi aòrtica moderada-greu i NT-proBNP > 515 pg/ml tenen un elevat risc de patir esdeveniments adversos (aparició de símptomes o cirurgia valvular) durant el seguiment. La puntuació de Monin permet una millor estratificació de risc i identifica un subgrup de pacients (els que es troben al primer quartil) amb bon pronòstic a 2 anys.

Actualment, les guies de pràctica clínica, tant europees com nord-americanes, recomanen fer seguiment clínic i ecocardiogràfic cada 6-12 mesos als pacients amb estenosi aòrtica greu que estan asimptomàtics, i només en casos molt concrets fer recanvi valvular precoç (per exemple, en presència de disfunció ventricular o prova d'esforç patològica) (1,16). Aquesta estratègia té dos problemes: d'una banda provoca un gran nombre d'exploracions i consultes que pot acabar saturant el sistema sanitari. D'altra banda, sabem que l'evolució dels pacients amb estenosi aòrtica greu no és tant benigna com podria pensar-se, ja que la supervivència lliure d'esdeveniments adversos varia entre el 20% i més del 50% (39–44). A més, donat que la mortalitat operatòria ha disminuït els últims anys, diversos grups proposen cirurgia precoç als pacients asimptomàtics (71–73,75).

El 64% dels pacients inclosos a la nostra sèrie van tenir un esdeveniment advers durant el seguiment, tot i que s'inclouen pacients amb estenosi aòrtica moderada-greu ($V_{max} > 3.5$ m/s). Aquesta xifra és similar a la que va observar el grup de Monin (59,6% dels pacients), tenint en compte que en aquell estudi es varen incloure pacients amb estenosi aòrtica moderada ($V_{max} > 3$ m/s) (29).

Hi ha diferents eines que ens permeten estratificar el risc de mala evolució en el seguiment. Una de les més utilitzades és la prova d'esforç ja que és útil i segura si es realitza per personal qualificat, però el seu principal inconvenient és que

precisa d'una infraestructura que no està disponible a tots els nivells assistencials (24,26). En la nostra sèrie, una ergometria positiva només va servir per indicar el 6% de les cirurgies.

Els pèptids natriurètics (BNP i NT-proBNP) han demostrat tenir un valor pronòstic en l'estenosi aòrtica (28–31,33,35,128), i en una revisió sistemàtica no es van trobar diferències entre el BNP i el NT-proBNP en el diagnòstic de la insuficiència cardíaca (129). A més, donat que el NT-proBNP es degrada més lentament, té major concentració a la circulació i menor variabilitat biològica que el BNP (130), vàrem decidir utilitzar el NT-proBNP en comptes del BNP com a l'article original de Monin (29). En el nostre estudi, el millor punt de tall de NT-proBNP fou 515 pg/ml. El valor pronòstic d'aquest punt de tall pot considerar-se moderat (àrea sota la corba = 0.628), però suficient per detectar de manera independent a un grup significatiu dels pacients amb estenosi aòrtica encara asimptomàtica que patiran esdeveniments adversos en el seguiment.

L'ecocardiografia és una eina bàsica per diagnosticar i fer el seguiment de l'estenosi aòrtica. El paràmetre ecocardiogràfic més estudiat que intenta predir el pronòstic de l'estenosi aòrtica és la velocitat màxima (V_{max}). Rosenhek *et al* (43) demostraren que els pacients amb estenosi aòrtica molt greu (definida per $V_{max} > 5,5$ m/s) tenien mal pronòstic a llarg termini, amb només un 44 i un 4% dels pacients lliures d'esdeveniments a 1 i 4 anys, respectivament. De manera similar a publicacions prèvies (29,32,44,126), la V_{max} va ser un marcador independent d'esdeveniments a la nostra sèrie. La progressió ràpida de l'estenosi aòrtica ($> 0,3$ m/s anual) (42,126) i l'índex d'àrea valvular (128) també són marcadors de mal pronòstic. A banda d'aquests paràmetres que es calculen rutinàriament als gabinets d'ecocardiografia, s'han descrit nombrosos paràmetres ecocardiogràfics predictors d'esdeveniments en aquest grup de pacients (32,38,131–134). La principal limitació d'aquests paràmetres és que el seu càlcul és complex, de manera que la seva utilitat pràctica fora de centres de referència és limitada.

Donat que les tècniques esmentades (prova d'esforç, biomarcadors i paràmetres ecocardiogràfics) tenen limitacions, els darrers anys hi ha hagut un interès creixent per trobar nous algoritmes que permetin millorar la estratificació de risc en pacients amb estenosi aòrtica greu asimptomàtica (29,37,38,131). Alguns d'aquests algoritmes utilitzen pel seu càlcul alguns dels paràmetres ecocardiogràfics complexes d'obtenir, pel que com hem vist prèviament, la seva aplicabilitat és limitada.

La puntuació de Monin *et al* (29) combina tres paràmetres fàcilment mesurables (Vmax, BNP i sexe). El nostre treball és el primer estudi que valida la utilitat d'una adaptació de la puntuació de Monin (va utilitzar NT-proBNP en comptes de BNP) al nostre medi. En la nostra sèrie, es va observar que la supervivència lliure d'esdeveniment a 1 i 2 anys va ser del 87 i el 79% en el primer i segon quartil, respectivament, en comparació a menys del 49 i el 30% en el tercer i el quart quartil, respectivament. Per tant, aquesta puntuació permet una millor classificació pronòstica entre grup d'alt (quartils 3 i 4) i baix risc (quartil 1) que el valor de NT-proBNP aïllat. Així, una puntuació < 16,7 identifica als pacients asimptomàtics amb bon pronòstic a mitjà termini. Els pacients amb puntuació > 18,3 (quartil tercer i quart) haurien de ser controlats amb atenció i valorar la realització d'una prova d'esforç per una millor estratificació del risc o fins i tot realitzar cirurgia precoç en pacients amb baix risc quirúrgic, ja que la meitat d'aquests pacients tindrà símptomes en menys d'1 any.

5.2. MANEIG PERIOPERATORI DE LA PATOLOGIA VALVULAR

Una vegada indicada la cirurgia (per símptomes del pacient o per la presència de marcadors d'alt risc), s'ha d'avaluar quines comorbiditats té el pacient i en conseqüència, quin és el seu risc quirúrgic, tant si la cirurgia és per patologia valvular, coronària o combinada. Per facilitar aquesta valoració s'intenten utilitzar

puntuacions objectives com ara l'Euroscore o la puntuació STS (46,47). Aquestes escales, però, tenen certes limitacions. Una d'elles és que tendeix a sobreestimar el risc en la cirurgia valvular. A més, no recull tots els factors de risc coneguts que poden complicar la cirurgia i el post-operatori, com ara la irradiació toràcica prèvia, aorta en porcellana o la cirrosi hepàtica.

Alguns dels factors de risc coneguts no poden modificar-se (com ara l'edat i el sexe), i d'altres que es poden intentar millorar-se amb tractament intensiu abans de la cirurgia (per exemple la malaltia pulmonar obstructiva crònica) o solucionar-se abans de la cirurgia cardíaca (estenosi greu de les artèries caròtides).

Els últims anys hi ha hagut un gran interès en el camp de la cardiologia sobre el paper de l'anèmia i el dèficit de ferro en el pronòstic tant de la cardiopatia isquèmica (135–138) com en la insuficiència cardíaca (139–144). L'anèmia pot tenir diverses causes, la més freqüent és un dèficit absolut o relatiu de ferro (145) però també és freqüent l'anèmia de malaltia crònica o inflamatòria. El dèficit de ferro absolut és degut a què els dipòsits corporals de ferro estan buits, habitualment per pèrdua aguda o crònica sanguínia, dèficit nutricional de ferro o malabsorció. Quan el dèficit és relatiu significa que hi ha ferro als dipòsits corporals però que aquest no pot mobilitzar-se des dels macròfags del sistema reticulo-endotelial a la medul·la òssia per fabricar nous hematies. Aquest tipus d'anèmia apareix habitualment en processos inflamatoris per la secreció d'hepcidina, que inhibeix la mobilització del ferro corporal. Es pot també observar un dèficit funcional de ferro en resposta a la utilització d'agents estimulants de l'eritropoesi. En aquesta situació, els dipòsits corporals de ferro estan plens, però hi ha un augment de la demanda de ferro en la medul·la òssia durant l'eritropoesi que pot sobrepassar la capacitat del sistema reticuloendotelial per alliberar el ferro.

El ferro és un micronutrient necessari en múltiples vies biològiques i no només per l'hematopoesi. Exerceix un paper crucial en el transport i emmagatzematge d'oxigen, i funcions enzimàtiques i mitocondrials en el múscul

cardíac i esquelètic (146). Alguns estudis han demostrat que els pacients amb insuficiència cardíaca i dèficit de ferro tenen un esgotament de les reserves de ferro en el miocardi (147). Aquesta reducció del ferro en el miocardi podria explicar l'alteració en la capacitat d'exercici observada en pacients amb insuficiència cardíaca crònica sistòlica i sotmesos a cirurgia cardíaca i explicar el pitjor pronòstic associat a aquest dèficit (144,148). També podria explicar perquè els pacients amb deficiència de ferro es beneficien de la teràpia amb ferro en la insuficiència cardíaca, fins i tot en absència d'anèmia (141,149,150).

El període postoperatori es caracteritza per un augment progressiu de la demanda d'oxigen pels teixits. En condicions normals es produeix una adaptació per part del sistema cardíocirculatori que consisteix a augmentar la freqüència cardíaca per incrementar el cabal cardíac a fi de compensar l'increment de les demandes metabòliques. Aquest mecanisme compensador pot estar absent o ser insuficient, especialment en pacients post-operats de cirurgia cardíaca, degut a diversos factors, entre els que destaquen la disfunció ventricular i la cardiopatia de base del pacient i els fàrmacs utilitzats durant l'anestèsia (151). En aquest context, l'anèmia pot contribuir a empitjorar el transport d'oxigen i predisposar a la disfunció orgànica per hipòxia tissular.

L'anèmia és freqüent en els pacients sotmesos a cirurgia cardíaca (prevalença 21-37%) i s'associa amb més complicacions postoperatòries i augment de la mortalitat (105,106,112–114,152–157). En pacients sotmesos a cirurgia de revascularització coronària, Zindrou i cols (157) van reportar que els pacients amb anèmia tenien una mortalitat 5 vegades superior als pacients no anèmics. De manera similar, però en cirurgia valvular, el nostre grup va trobar que l'anèmia s'associava a un augment en la probabilitat de mort (OR 3,6, IC 95%: 1,3-10) i complicacions majors (OR 4,6, IC 95%: 2.14-10.3) després d'ajustar per EuroSCORE, i que, a més, la seva presència augmentava la probabilitat de rebre transfusions de sang (105).

Estudis previs han mostrat que com més baix és l'hematòcrit nadir durant el bypass cardiopulmonar, hi ha més mortalitat hospitalària i més complicacions postoperatòries greus (106,107). Habib et al (106) van dividir els pacients en 5 grups segons el valor més baix d'hematòcrit durant el bypass cardiopulmonar. L'hematòcrit nadir en el quintil més alt va ser 27.5% (hematòcrit preoperatori 42.6%) i en aquest grup la mortalitat va ser només 1.6% i només el 3.6% del pacients van rebre una transfusió de concentrats d'hematies. En contrast amb aquests resultats, l'hematòcrit en el quintil inferior fou 15.9% (valor preoperatori 32%). La mortalitat i el número de transfusions es van incrementar al 7.5% i 66.6%, respectivament ($p < 0.001$ en ambdós casos). Aquest estudi va mostrar que el nivell nadir durant el bypass cardiopulmonar és proporcional a l'hematòcrit preoperatori, i que a mesura que el nadir disminueix, augmenta la mortalitat i la necessitat de transfusió.

Les transfusions de concentrats d'hematies han demostrat ser útils per restablir la capacitat de transport d'oxigen als teixits, però s'associen amb un risc significativament major de complicacions postoperatòries (disfunció renal, accident cerebral vascular i fallida multi orgànica) i de mortalitat postoperatòria (113,114,117,156,158–160). L'emmagatzematge perllongat del glòbuls vermells provoca l'esgotament de 2,3-difosfoglicerat en els hematies, que desplaça la corba de dissociació de l'oxihemoglobina cap a l'esquerra i redueix l'aportació d'oxigen a nivell tissular. Hi ha evidències que part dels resultats adversos observats en les transfusions d'hematies poden estar associats amb un emmagatzematge prolongat d'aquestes unitats (161). A més, les transfusions s'associen a un augment de les infeccions postoperatòries secundàries a alteracions de la micra circulació i de la resposta immunològica (161–163).

Donat que la presència d'anèmia és un factor predictiu de mal pronòstic postoperatori i augmenta la necessitat de transfusió d'hematies i que es pot corregir amb tractament farmacològic, una revisió recent (121) i la guia de pràctica clínica de la Societat d'Anestesiòlegs Cardiovasculars publicada el 2011 (122) recomanen l'administració de rhEPO més ferro a pacients anèmics abans de la cirurgia cardíaca

amb l'objectiu de disminuir la transfusió de glòbuls vermells (nivell d'evidència B, classe IIa).

Dos assaigs clínics aleatoris de pacients anèmics sotmesos a cirurgia de revascularització coronària o recanvi valvular han demostrat l'eficàcia de l'administració preoperatòria d'eritropoetina humana recombinant (rhEPO) en la disminució de la transfusió de concentrats d'hematies (119,120). Williams *i cols* (116) van indicar que un augment d'1 g/dl d'hemoglobina preoperatòria s'associa amb una disminució de 46% (OR 0.54, IC del 95%: 0,43-0,69) en la transfusió massiva (> 5 unitats de glòbuls vermells).

Hi ha poca evidència, però, sobre l'efecte del tractament amb rhEPO i ferro en la milloria dels resultats postoperatoris en els pacients anèmics. En el segon treball de tesi hem mostrat que el valor preoperatori d'hemoglobina va augmentar una mitjana de 1,6 g/dl en la cohort tractada amb rhEPO més ferro i el nadir d'hemoglobina en *bypass* cardiopulmonar va ser més gran que en la cohort observacional ($7,2 \pm 1,1$ respecte $6,3 \pm 2$ g/dl, respectivament, $p < 0,001$). En conseqüència, el 33% dels pacients del grup d'intervenció no va rebre cap transfusió, mentre que això només va succeir en el 7% dels pacients del grup control. A més, el nombre de pacients que van necessitar una transfusió > 6 unitats de glòbuls vermells es va reduir de 36% en el grup control a un 4% en la cohort d'intervenció.

L'ús de rhEPO abans de la cirurgia cardíaca proporciona un augment de l'oxigen extraïble i genera una menor incidència i gravetat d'acidosi làctica després de l'operació, que és un indicador d'hipòxia i hipoperfusió sistèmica i s'associa a pitjor pronòstic (164). A més, els glòbuls vermells formats després de l'administració de la rhEPO i ferro tenen una major concentració de 2,3-difosfoglicerat en comparació amb els hematies transfosos, permetent una major disponibilitat d'oxigen als teixits (165). Finalment, s'ha de destacar que s'han trobat receptors d'eritropoetina al sistema cardiovascular (cardiomiòcits i cèl·lules endotelials) i

neurones, i que l'eritropoetina té múltiples efectes biològics, entre els que destaquen el desenvolupament de cèl·lules mare progenitores, regulació de l'angiogènesi i efectes anti-apoptòtics (166).

Els estudis que avaluen l'ús de la rhEPO utilitzen diferents dosis i temps d'administració abans de cirurgia (119,120,167–169). En el nostre estudi vàrem triar la dosi 500-IU/kg i inici 1 mes abans de la cirurgia perquè aquesta administració va aconseguir augmentar en 1.5 g/dL l'hemoglobina abans de la cirurgia cardíaca i disminuir les transfusions en un estudi realitzat per Sowade *i cols* (120). A més, l'efecte farmacològic de rhEPO apareix entre 4 a 6 dies de l'administració i els pacients anèmics poden requerir un període més llarg per l'hemopoesi (121), tal com queda reflectit a la figura 6 (119,120,168).

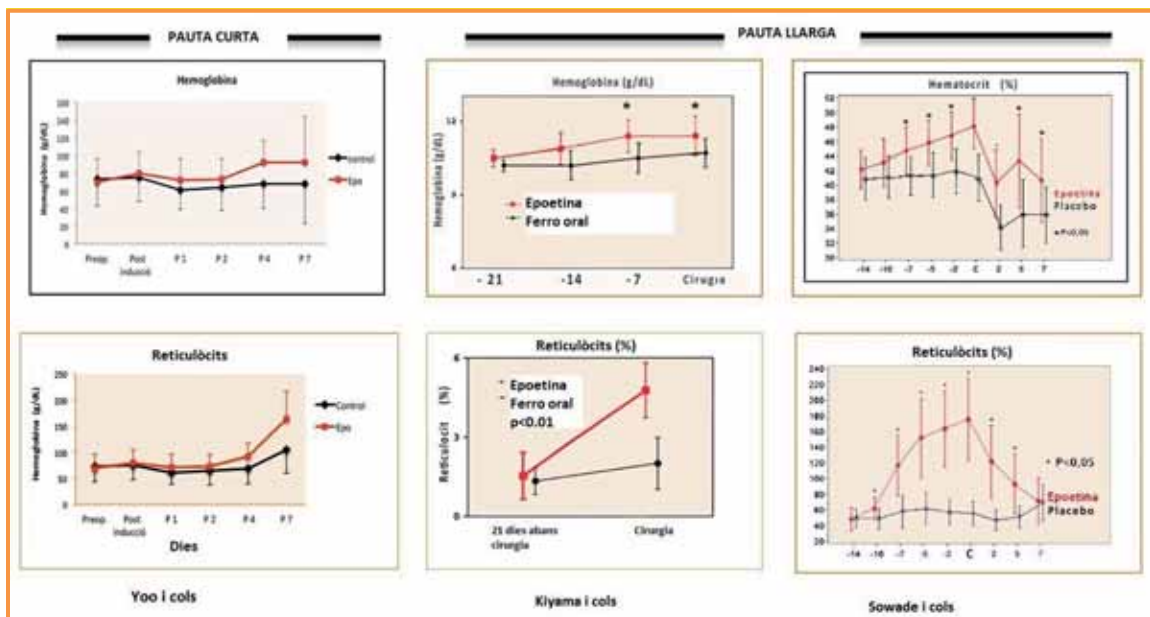


Figura 6: Diferència d'augment de l'hemoglobina preoperatòria i reticulòcits segons els temps d'inici de l'eritropoetina

Hi ha dubtes sobre la seguretat de rhEPO pel que fa a la hipertensió i altres efectes secundaris potencialment greus. En el treball d'aquesta tesi, i de manera

similar a altres estudis en cirurgia cardíaca (120), no es va observar un major risc de trombosi valvular postoperatòria ni altre complicacions greus.

Els pacients també van rebre ferro endovenós a més de rhEPO. El paper crucial del ferro en múltiples processos biològics (146) pot explicar part de la millora en la supervivència i en la disminució de les complicacions en els nostres pacients amb el tractament amb ferro. Inclús si prèviament no tenien dèficit de ferro, l'estimulació de la eritropoesi per part de la rhEPO probablement fa necessària l'administració de ferro per evitar un dèficit de ferro iatrogènic. De tota manera, donat els pocs treballs que han estudiat l'ús de ferro abans de la cirurgia no és pot generalitzar el seu ús com a tractament aïllat (170).

5.3. COST-EFECTIVITAT

A l'hora de plantejar noves propostes terapèutiques s'han de tenir en compte diversos factors. El principal és el benefici clínic esperat tenint en compte possibles efectes secundaris que poden aparèixer. Després, s'ha de valorar la tolerabilitat dels pacients a aquest tractament. Així, és possible que tot i que es demostrés una milloria en el pronòstic a l'operar els pacients asimptomàtics amb estenosi aòrtica, aquests no estiguessin disposats a sotmetre's a la cirurgia. Finalment, s'ha d'avaluar el cost-efectivitat de les intervencions realitzades.

En pacients amb estenosi aòrtica severa, els estudis poblacionals mostren que a mesura que passa el temps, l'estenosi aòrtica progressa en gravetat i que la gran majoria dels pacients acabaran presentat símptomes. Per tant, a no ser que el pacient presenti un elevat risc quirúrgic o una esperança de vida < 1 any, la gran majoria dels pacients acabaran sent dirigits a cirurgia de recanvi valvular. Els estudis que han avaluat la cirurgia precoç en pacients amb estenosi aòrtica severa han mostrat que aquesta és eficaç per millorar el pronòstic dels pacients (71–73,75).

No hi ha, però, estudis que hagin avaluat si aquesta aproximació és cost-efectiva en comparació amb les indicacions de cirurgia actuals que són l'aparició de símptomes.

El tractament amb ferro endovenós i rhEPO és molt car. Estudis fets en altres situacions clíniques que provoquen anèmia (insuficiència renal crònica, càncer...) han mostrat que aquest tractament (aïllat o en combinació) no és cost-efectiu. En cirurgia no cardíaca, els estudis que avaluen el cost-efectivitat d'aquest tractament mostren resultats contradictoris (171–175).

Pocs estudis han avaluat el paper d'aquest tractament combinat en la cirurgia cardíaca, també amb resultats contradictoris (176–178). Tenint en compte els resultats del segon treball d'aquesta tesi, en el que segons el protocol aquest tractament només s'administra durant 1 mes abans de la cirurgia, i que és eficaç en reduir la taxa de transfusions (que també són molt cares), en disminuir les complicacions i l'estada hospitalària, és molt possible que aquest tractament sigui cost-efectiu. No obstant, calen estudis específics per donar suport a aquesta hipòtesi de cost-efectivitat, tenint en compte que hi ha noves disponibles noves eritropoetines biosimilars de recent aparició que són més econòmiques (179).

5.4. NOVES LÍNIES D'INVESTIGACIÓ

Donades les millories quirúrgiques i anestèsiques, l'augment d'edat de la població i les comorbiditats que presenten els pacients, seria necessari confirmar en un estudi randomitzat si el recanvi valvular aòrtic en pacients asimptomàtics amb estenosi aòrtica severa és útil per millorar les complicacions quirúrgiques i l'evolució a llarg termini i l'acceptació per part dels pacients.

Els resultats observats en la disminució de la mortalitat i morbiditat, nombre de transfusions i estada hospitalària en el segon treball d'aquesta tesi en els pacients anèmics tractats preoperatòriament amb ferro i rhEPO han de ser

confirmats en un estudi randomitzat. Aquest estudi randomitzat multicèntric permetria donar més solidesa clínica a aquests resultats, avaluar el paper real del dèficit de ferro i el cost-eficàcia d'aquest tractament, i alhora permetre estudiar l'etiologia de l'anèmia (dèficit de ferro, bloqueig de ferro medul·lar, etc.). En cas de que els resultats fossin positius, aquest tractament podria passar a ser un pràctica clínica habitual.

6. CONCLUSIONS

SUBPROJECTE 1

Article 1: *“Valor pronóstico de la NT-proBNP y adaptación de la puntuación de Monin en pacientes con estenosis aórtica asintomática”*

Farré N, Gómez M, Molina L, Cladellas M, Blé M, Roqueta C, Ascoeta MS, Comin-Colet J, Vila J, Bruguera J. Rev Esp Cardiol. 2014;67:52-57.

Conclusions:

1. La NT-proBNP permet estratificar el pronòstic dels pacients amb estenosi aòrtica moderada o greu abans de l'aparició de símptomes. El punt de tall òptim va ser de 515 pg/ml.
2. La puntuació descrita per Monin és adaptable a la nostra població i millora el valor pronòstic de la NT-proBNP sola.

SUBPROJECTE 2

Article 2: *Effects of Preoperative Intravenous Erythropoietin Plus Iron on Outcome in Anemic Patients After Cardiac Valve Replacement.*

Cladellas M, Farré N, Comín-Colet J, Gómez M, Madoz P, Vila J, Molera R, Segovia A, Bruguera. Am J Cardiol. 2012; 110:1021-1026.

Conclusions:

1. L'administració combinada de rhEPO i ferro endovenós abans del recanvi valvular millora la morbiditat i mortalitat hospitalària.
2. L'administració combinada de rhEPO i ferro endovenós abans del recanvi valvular disminueix la taxa de transfusió sanguínia

7. REFERÈNCIES

1. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* [Internet]. 2012 Oct [cited 2014 Apr 28];33(19):2451–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22922415>
2. Iung B. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* [Internet]. 2003 Jul [cited 2014 Apr 29];24(13):1231–43. Available from: [http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1016/S0195-668X\(03\)00201-X](http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1016/S0195-668X(03)00201-X)
3. Iung B, Baron G, Tornos P, Gohlke-Baerwolf C, Butchart EG, Vahanian A. Valvular heart disease in the community: a European experience. *Curr Probl Cardiol* [Internet]. 2007 Nov [cited 2014 May 18];32(11):609–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17976510>
4. Coffey S, Cox B, Williams MJA. The prevalence, incidence, progression, and risks of aortic valve sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2014 May 28 [cited 2014 May 12]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24814496>
5. Ferreira-González I, Pinar-Sopena J, Ribera A, Marsal JR, Cascant P, González-Alujas T, et al. Prevalence of calcific aortic valve disease in the elderly and associated risk factors: a population-based study in a Mediterranean area. *Eur J Prev Cardiol* [Internet]. 2013 Dec [cited 2014 May 18];20(6):1022–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22679252>
6. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* [Internet]. 2006 Sep 16 [cited 2014 May 12];368(9540):1005–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16980116>
7. Enevoldsen GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromsø study. *Heart* [Internet]. 2013 Mar [cited 2014 May 18];99(6):396–400. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22942293>
8. Estadística IN de. Movimiento Natural de la Población e Indicadores Demográficos Básicos [Internet]. 2012. Available from: <http://www.ine.es/prensa/np723.pdf>
9. Estadística IN de. Proyecciones de Población 2012. 2012.
10. Faggiano P, Frattini S, Zilioli V, Rossi A, Nistri S, Dini FL, et al. Prevalence of comorbidities and associated cardiac diseases in patients with valve aortic stenosis.

- Potential implications for the decision-making process. *Int J Cardiol* [Internet]. 2012 Aug 23 [cited 2014 May 18];159(2):94–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21376407>
11. Yechoor P, Blaustein AS, Bakaeen FG, Cornwell LD, Coselli JS, LeMaire SA, et al. The natural history of moderate aortic stenosis in a veteran population. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2013 Jun [cited 2014 May 18];145(6):1550–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22664178>
 12. Bruch C, Kauling D, Reinecke H, Rothenburger M, Scheld HH, Breithardt G, et al. Prevalence and prognostic impact of comorbidities in patients with severe aortic valve stenosis. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2007 Jan [cited 2014 May 18];96(1):23–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17066348>
 13. Kearney L, Ord M, Buxton B, Matalanis G, Patel S, Burrell L, et al. Usefulness of the Charlson co-morbidity index to predict outcomes in patients >60 years old with aortic stenosis during 18 years of follow-up. *Am J Cardiol* [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2014 May 18];110(5):695–701. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22632826>
 14. Martinez-Selles M, Barrio JM, Hortal J, Ruiz M, Bueno H. Prevalence of peripheral arterial disease and prior stroke in octogenarians with symptomatic severe aortic stenosis or severe coronary artery disease: influence in management and outcome. *Int Angiol* [Internet]. 2007 Mar [cited 2014 May 18];26(1):33–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17353886>
 15. Bach DS. Prevalence and characteristics of unoperated patients with severe aortic stenosis. *J Heart Valve Dis* [Internet]. 2011 May [cited 2014 May 18];20(3):284–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21714418>
 16. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2014 Mar 3 [cited 2014 May 1]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24603192>
 17. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2009 Jan [cited 2014 May 18];22(1):1–23; quiz 101–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19130998>

18. Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, Kienzle R-P, Neumann F-J, Jander N. Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis. *Eur Heart J* [Internet]. 2008 Apr [cited 2014 May 18];29(8):1043–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156619>
19. Jander N, Minners J, Holme I, Gerdtz E, Boman K, Brudi P, et al. Outcome of patients with low-gradient “severe” aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circulation* [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2014 May 18];123(8):887–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21321152>
20. Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation* [Internet]. 2007 Jun 5 [cited 2014 May 18];115(22):2856–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17533183>
21. Ozkan A, Hachamovitch R, Kapadia SR, Tuzcu EM, Marwick TH. Impact of aortic valve replacement on outcome of symptomatic patients with severe aortic stenosis with low gradient and preserved left ventricular ejection fraction. *Circulation* [Internet]. 2013 Aug 6 [cited 2014 May 18];128(6):622–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23812184>
22. Vinco G, Bergamini C, Pighi M, Golia G, Vassanelli C, Biancari F. Meta-analysis of the outcome of patients with low gradient severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction. *Int J Cardiol* [Internet]. 2013 Oct 12 [cited 2014 May 18];168(5):5076–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23954009>
23. Maes F, Boulif J, Piérard S, de Meester C, Melchior J, Gerber B, et al. Natural History of Paradoxical Low Gradient “Severe” Aortic Stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2014 Apr 28 [cited 2014 Apr 30]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24777938>
24. Rafique AM, Biner S, Ray I, Forrester JS, Tolstrup K, Siegel RJ. Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *Am J Cardiol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2009 Oct 1 [cited 2014 May 15];104(7):972–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19766766>
25. Das P, Rimington H, Chambers J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *Eur Heart J* [Internet]. 2005 Jul [cited 2014 May 18];26(13):1309–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15820999>
26. Lancellotti P, Lebois F, Simon M, Tombeux C, Chauvel C, Pierard LA. Prognostic importance of quantitative exercise Doppler echocardiography in asymptomatic

- valvular aortic stenosis. *Circulation* [Internet]. 2005 Aug 30 [cited 2014 May 18];112(9 Suppl):I377–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16159850>
27. Legget ME, Kuusisto J, Healy NL, Fujioka M, Schwaegler RG, Otto CM. Gender differences in left ventricular function at rest and with exercise in asymptomatic aortic stenosis. *Am Heart J* [Internet]. 1996 Jan [cited 2014 May 18];131(1):94–100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8554026>
 28. Solberg OG, Ueland T, Wergeland R, Dahl CP, Aakhus S, Aukrust P, et al. High-sensitive troponin T and N-terminal-brain-natriuretic-peptide predict outcome in symptomatic aortic stenosis. *Scand Cardiovasc J* [Internet]. 2012 Oct [cited 2014 May 18];46(5):278–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22545649>
 29. Monin J-L, Lancellotti P, Monchi M, Lim P, Weiss E, Piérard L, et al. Risk score for predicting outcome in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Circulation* [Internet]. 2009 Jul 7 [cited 2014 Apr 29];120(1):69–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19546391>
 30. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H, et al. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation* [Internet]. 2004 May 18 [cited 2014 May 15];109(19):2302–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15117847>
 31. Katz M, Tarasoutchi F, Pesaro AEP, Lopes RD, Spina GS, Vieira MLC, et al. Natriuretic peptides and long-term mortality in patients with severe aortic stenosis. *J Heart Valve Dis* [Internet]. 2012 May [cited 2014 May 18];21(3):331–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22808834>
 32. Lancellotti P, Moonen M, Magne J, O'Connor K, Cosyns B, Attenu E, et al. Prognostic effect of long-axis left ventricular dysfunction and B-type natriuretic peptide levels in asymptomatic aortic stenosis. *Am J Cardiol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2010 Feb 1 [cited 2014 May 14];105(3):383–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20102953>
 33. Wagner JA, Störk S, Weidemann F, Strotmann J, Fiedel C, Ertl G, et al. Natriuretic peptides and myocardial oxygen supply-to-demand ratio in patients with aortic stenosis. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2007 Jun [cited 2014 May 18];37(6):463–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17537153>
 34. Van Pelt NC, Kerr AJ, Legget ME, Pasupati S, Whalley G, Wong S, et al. Increased B-type natriuretic peptide is associated with an abnormal blood pressure response to exercise in asymptomatic aortic stenosis. *Int J Cardiol* [Internet]. 2008 Jul 21 [cited

- 2014 May 18];127(3):313–20. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18077013>
35. Rajani R, Rimington H, Chambers J. B-type natriuretic peptide and tissue doppler for predicting symptoms on treadmill exercise in apparently asymptomatic aortic stenosis. *J Heart Valve Dis* [Internet]. 2009 Sep [cited 2014 May 18];18(5):565–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20099699>
 36. Cimadevilla C, Cuffe C, Hekimian G, Dehoux M, Lepage L, lung B, et al. Prognostic value of B-type natriuretic peptide in elderly patients with aortic valve stenosis: the COFRASA-GENERAC study. *Heart* [Internet]. 2013 Apr [cited 2014 May 18];99(7):461–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23349346>
 37. Holme I, Pedersen TR, Boman K, Egstrup K, Gerds E, Kesäniemi YA, et al. A risk score for predicting mortality in patients with asymptomatic mild to moderate aortic stenosis. *Heart* [Internet]. 2012 Mar [cited 2014 May 18];98(5):377–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22155702>
 38. Cioffi G, Mazzone C, Faggiano P, Tarantini L, Di Lenarda A, Russo TE, et al. Prognostic stratification by conventional echocardiography of patients with aortic stenosis: the “CAIMAN-ECHO score”. *Echocardiography* [Internet]. 2013 Apr [cited 2014 May 18];30(4):367–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23227935>
 39. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation* [Internet]. 1997 May 6 [cited 2014 May 18];95(9):2262–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9142003>
 40. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2006 Dec [cited 2014 May 18];82(6):2111–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17126120>
 41. Kitai T, Honda S, Okada Y, Tani T, Kim K, Kaji S, et al. Clinical outcomes in non-surgically managed patients with very severe versus severe aortic stenosis. *Heart* [Internet]. 2011 Dec [cited 2014 May 18];97(24):2029–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21954228>
 42. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2000 Aug 31 [cited 2014 May 18];343(9):611–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10965007>

43. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, Czerny M, Mundigler G, Graf S, et al. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation* [Internet]. 2010 Jan 5 [cited 2014 May 14];121(1):151–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20026771>
44. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation* [Internet]. 2005 Jun 21 [cited 2014 May 11];111(24):3290–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15956131>
45. Rosenhek R, Klaar U, Schemper M, Scholten C, Heger M, Gabriel H, et al. Mild and moderate aortic stenosis. Natural history and risk stratification by echocardiography. *Eur Heart J* [Internet]. 2004 Feb [cited 2014 May 18];25(3):199–205. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14972419>
46. EuroSCORE Study Group. <http://www.euroscore.org/calc.html>. 2011.
47. STS S of TS. <http://riskcalc.sts.org/STSWebRiskCalc273/>.
48. Rosenhek R, Iung B, Tornos P, Antunes MJ, Prendergast BD, Otto CM, et al. ESC Working Group on Valvular Heart Disease Position Paper: assessing the risk of interventions in patients with valvular heart disease. *Eur Heart J* [Internet]. 2012 Apr [cited 2014 May 11];33(7):822–8, 828a, 828b. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3345545&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
49. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Baerwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* [Internet]. 2003 Jul [cited 2014 May 18];24(13):1231–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12831818>
50. Le Tourneau T, Pellikka PA, Brown ML, Malouf JF, Mahoney DW, Schaff H V, et al. Clinical outcome of asymptomatic severe aortic stenosis with medical and surgical management: importance of STS score at diagnosis. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2010 Dec [cited 2014 May 6];90(6):1876–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21095330>
51. The European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Fourth Adult Cardiac Surgical Database Report 2010 [Internet]. 2010 [cited 2014 May 20]. Available from: http://www.surgery.cuhk.edu.hk/cardiothoracic/EACTS_2010.pdf

52. Society of Thoracic Surgeons. The Society of Thoracic Surgeons. Adult cardiac surgery database, executive summary, 10 years STS report. [Internet]. Available from:
[http://www.sts.org/sites/default/files/documents/pdf/ndb2010/1stHarvestExecutiveSummary\[1\].pdf](http://www.sts.org/sites/default/files/documents/pdf/ndb2010/1stHarvestExecutiveSummary[1].pdf)
53. Bridgewater B, Keogh B, Kinsman R WP. The Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain & Ireland, 6th national adult cardiac surgical database report; demonstrating quality, 2008. Henley-on-Thames, UK: Dendrite Clinical Systems Ltd. 2009.
54. Beckmann A, Funkat A-K, Lewandowski J, Frie M, Schiller W, Hekmat K, et al. Cardiac surgery in Germany during 2012: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2014 Feb [cited 2014 May 18];62(1):5–17. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24323696>
55. Centella T, Igual A. Cirugía cardiovascular en España en el año 2011 . Registro de intervenciones de la Sociedad Española de Cirugía Torácica - Cardiovascular. 2013;20(2):74–88.
56. Vasques F, Lucenteforte E, Paone R, Mugelli A, Biancari F. Outcome of patients aged ≥ 80 years undergoing combined aortic valve replacement and coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis of 40 studies. *Am Heart J* [Internet]. 2012 Sep [cited 2014 May 23];164(3):410–418.e1. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22980309>
57. Farre N, Cladellas M, Meroño O, Sainz A, Ascoeta S, Ble M, et al. Mortalidad a medio plazo de la cirugía de recambio valvular en mayores de 80 años. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(Supl.3):242–242.
58. Chiappini B, Camurri N, Loforte A, Di Marco L, Di Bartolomeo R, Marinelli G. Outcome after aortic valve replacement in octogenarians. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2004 Jul [cited 2014 May 11];78(1):85–9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15223409>
59. ElBardissi AW, Shekar P, Couper GS, Cohn LH. Minimally invasive aortic valve replacement in octogenarian, high-risk, transcatheter aortic valve implantation candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2011 Feb [cited 2014 May 18];141(2):328–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21047646>
60. Chukwuemeka A, Borger MA, Ivanov J, Armstrong S, Feindel CM, David TE. Valve surgery in octogenarians: a safe option with good medium-term results. *J Heart Valve*

- Dis [Internet]. 2006 Mar [cited 2014 May 18];15(2):191–6; discussion 196. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16607899>
61. Perez B, Cladellas M, Bueno D, Ble M, Molina L, Gomez M, et al. Factors de risc i mortalitat de les biopròtesis aòrtiques a mig-llarg termini. XXVI Congrés Societat Catalana de Cardiologia. 2014.
 62. Tissot C-M, Attias D, Himbert D, Ducrocq G, lung B, Dilly M-P, et al. Reappraisal of percutaneous aortic balloon valvuloplasty as a preliminary treatment strategy in the transcatheter aortic valve implantation era. *EuroIntervention* [Internet]. 2011 May [cited 2014 May 14];7(1):49–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21550903>
 63. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Jun 9 [cited 2014 Apr 30];364(23):2187–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21639811>
 64. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Oct 21 [cited 2014 May 1];363(17):1597–607. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20961243>
 65. Thomas M, Schymik G, Walther T, Himbert D, Lefèvre T, Treede H, et al. One-year outcomes of cohort 1 in the Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) registry: the European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation* [Internet]. 2011 Jul 26 [cited 2014 May 13];124(4):425–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21747054>
 66. Jilaihawi H, Chakravarty T, Weiss RE, Fontana GP, Forrester J, Makkar RR. Meta-analysis of complications in aortic valve replacement: comparison of Medtronic-Corevalve, Edwards-Sapien and surgical aortic valve replacement in 8,536 patients. *Catheter Cardiovasc Interv* [Internet]. 2012 Jul 1 [cited 2014 May 18];80(1):128–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22415849>
 67. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Etori F, Santoro G, et al. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation* [Internet]. 2011 Jan 25 [cited 2014 May 6];123(3):299–308. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21220731>

68. Panchal HB, Ladia V, Desai S, Shah T, Ramu V. A meta-analysis of mortality and major adverse cardiovascular and cerebrovascular events following transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *Am J Cardiol* [Internet]. 2013 Sep 15 [cited 2014 May 23];112(6):850–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23756547>
69. Gurvitch R, Wood DA, Tay EL, Leipsic J, Ye J, Lichtenstein S V, et al. Transcatheter aortic valve implantation: durability of clinical and hemodynamic outcomes beyond 3 years in a large patient cohort. *Circulation* [Internet]. 2010 Sep 28 [cited 2014 May 18];122(13):1319–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20837893>
70. Buellesfeld L, Gerckens U, Schuler G, Bonan R, Kovac J, Serruys PW, et al. 2-year follow-up of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation using a self-expanding valve prosthesis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2011 Apr 19 [cited 2014 May 14];57(16):1650–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21492762>
71. Kang D-H, Park S-J, Rim JH, Yun S-C, Kim D-H, Song J-M, et al. Early surgery versus conventional treatment in asymptomatic very severe aortic stenosis. *Circulation* [Internet]. 2010 Apr 6 [cited 2014 May 18];121(13):1502–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20308614>
72. Brown ML, Pellikka PA, Schaff H V, Scott CG, Mullany CJ, Sundt TM, et al. The benefits of early valve replacement in asymptomatic patients with severe aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2008 Feb [cited 2014 May 14];135(2):308–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18242258>
73. Pai RG, Kapoor N, Bansal RC, Varadarajan P. Malignant natural history of asymptomatic severe aortic stenosis: benefit of aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2006 Dec [cited 2014 May 18];82(6):2116–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17126122>
74. Piérard S, de Meester C, Seldrum S, Pasquet A, Gerber B, Vancraeynest D, et al. Impact of preoperative symptoms on postoperative survival in severe aortic stenosis: implications for the timing of surgery. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2014 Mar [cited 2014 May 18];97(3):803–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24200400>
75. Zhao Y, Owen A, Henein M. Early valve replacement for aortic stenosis irrespective of symptoms results in better clinical survival: a meta-analysis of the current evidence. *Int J Cardiol* [Internet]. 2013 Oct 9 [cited 2014 May 18];168(4):3560–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23768864>

76. Rosenhek R, lung B, Tornos P, Antunes MJ, Prendergast BD, Otto CM, et al. ESC Working Group on Valvular Heart Disease Position Paper: assessing the risk of interventions in patients with valvular heart disease. *Eur Heart J* [Internet]. 2012 Apr [cited 2014 May 18];33(7):822–8, 828a, 828b. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3345545&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
77. Maniar HS, Bell JM, Moon MR, Meyers BF, Marsala J, Lawton JS, et al. Prospective evaluation of patients readmitted after cardiac surgery: analysis of outcomes and identification of risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2014 Mar [cited 2014 May 23];147(3):1013–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24365269>
78. Baranowska K, Juszczak G, Dmitruk I, Knapp M, Tycińska A, Jakubów P, et al. Risk factors of neurological complications in cardiac surgery. *Kardiol Pol* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 May 23];70(8):811–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22933214>
79. Hogue CW, De Wet CJ, Schechtman KB, Dávila-Román VG. The importance of prior stroke for the adjusted risk of neurologic injury after cardiac surgery for women and men. *Anesthesiology* [Internet]. 2003 Apr [cited 2014 May 23];98(4):823–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12657841>
80. Hogue CW, Murphy SF, Schechtman KB, Dávila-Román VG. Risk factors for early or delayed stroke after cardiac surgery. *Circulation* [Internet]. 1999 Aug 10 [cited 2014 May 23];100(6):642–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10441102>
81. Hogue CW, Barzilai B, Pieper KS, Coombs LP, DeLong ER, Kouchoukos NT, et al. Sex differences in neurological outcomes and mortality after cardiac surgery: a society of thoracic surgery national database report. *Circulation* [Internet]. 2001 May 1 [cited 2014 May 23];103(17):2133–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11331252>
82. Goto T, Baba T, Ito A, Maekawa K, Koshiji T. Gender differences in stroke risk among the elderly after coronary artery surgery. *Anesth Analg* [Internet]. 2007 May [cited 2014 May 23];104(5):1016–22, tables of contents. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17456646>
83. Anselmi A, Gaudino M, Risalvato N, Lauria G, Glieca F. Asymptomatic carotid artery disease in valvular heart surgery: impact of systematic screening on surgical strategy and neurological outcome. *Angiology* [Internet]. 2012 Apr [cited 2014 May 23];63(3):171–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21642289>

84. Durand DJ, Perler BA, Roseborough GS, Grega MA, Borowicz LM, Baumgartner WA, et al. Mandatory versus selective preoperative carotid screening: a retrospective analysis. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2004 Jul [cited 2014 May 23];78(1):159–66; discussion 159–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15223422>
85. Anastasiadis K, Karamitsos TD, Velissaris I, Makrygiannakis K, Kiskinis D. Preoperative screening and management of carotid artery disease in patients undergoing cardiac surgery. *Perfusion* [Internet]. 2009 Jul [cited 2014 May 23];24(4):257–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19755466>
86. Naylor AR, Mehta Z, Rothwell PM, Bell PRF. Carotid artery disease and stroke during coronary artery bypass: a critical review of the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg* [Internet]. 2002 Apr [cited 2014 Jun 30];23(4):283–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11991687>
87. Fuster RG, Argudo JAM, Albarova OG, Sos FH, López SC, Codoñer MB, et al. Prognostic value of chronic obstructive pulmonary disease in coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* [Internet]. 2006 Mar [cited 2014 Jun 30];29(2):202–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16376093>
88. Saleh HZ, Mohan K, Shaw M, Al-Rawi O, Elsayed H, Walshaw M, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease severity on surgical outcomes in patients undergoing non-emergent coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* [Internet]. 2012 Jul [cited 2014 Jun 6];42(1):108–13; discussion 113. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22290913>
89. Manganas H, Lacasse Y, Bourgeois S, Perron J, Dagenais F, Maltais F. Postoperative outcome after coronary artery bypass grafting in chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J* [Internet]. 2007 [cited 2014 Jun 5];14(1):19–24. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2690441&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
90. Angouras DC, Anagnostopoulos CE, Chamogeorgakis TP, Rokkas CK, Swistel DG, Connery CP, et al. Postoperative and long-term outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2010 Apr [cited 2014 Jun 30];89(4):1112–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20338316>
91. O'Boyle F, Mediratta N, Chalmers J, Al-Rawi O, Mohan K, Shaw M, et al. Long-term survival of patients with pulmonary disease undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* [Internet]. 2013 Apr [cited 2014 Jun 30];43(4):697–703. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23096454>

92. Bapojé SR, Whitaker JF, Schulz T, Chu ES, Albert RK. Preoperative evaluation of the patient with pulmonary disease. *Chest* [Internet]. 2007 Nov [cited 2014 May 25];132(5):1637–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17998364>
93. Domoto S, Tagusari O, Nakamura Y, Takai H, Seike Y, Ito Y, et al. Preoperative estimated glomerular filtration rate as a significant predictor of long-term outcomes after coronary artery bypass grafting in Japanese patients. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2014 Feb [cited 2014 Jul 3];62(2):95–102. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3912374&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
94. Mooney JF, Ranasinghe I, Chow CK, Perkovic V, Barzi F, Zoungas S, et al. Preoperative estimates of glomerular filtration rate as predictors of outcome after surgery: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology* [Internet]. 2013 Apr [cited 2014 Jul 3];118(4):809–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23377223>
95. Vellinga S, Verbrugghe W, De Paep R, Verpooten GA, Janssen van Doorn K. Identification of modifiable risk factors for acute kidney injury after cardiac surgery. *Neth J Med* [Internet]. 2012 Dec [cited 2014 Jun 5];70(10):450–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23230014>
96. Shavit L, Lifschitz M, Slotki I, Oren A, Tauber R, Bitran D, et al. Preoperative renal dysfunction and clinical outcomes of cardiac surgery in octogenarians. *Exp Gerontol* [Internet]. 2013 Mar [cited 2014 Jul 3];48(3):364–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23388160>
97. Nguyen TC, Babaliaros VC, Razavi SA, Kilgo PD, Guyton RA, Devireddy CM, et al. Impact of varying degrees of renal dysfunction on transcatheter and surgical aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2013 Dec [cited 2014 Jun 4];146(6):1399–406; discussion 13406–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24075566>
98. Kangasniemi O-P, Mahar MAA, Rasinaho E, Satomaa A, Tiozzo V, Lepojärvi M, et al. Impact of estimated glomerular filtration rate on the 15-year outcome after coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* [Internet]. 2008 Feb [cited 2014 Jul 3];33(2):198–202. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18068374>
99. Holzmann MJ, Hammar N, Ahnve S, Nordqvist T, Pehrsson K, Ivert T. Renal insufficiency and long-term mortality and incidence of myocardial infarction in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J* [Internet]. 2007 Apr [cited 2014 Jun 5];28(7):865–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17303587>

100. Hillis GS, Croal BL, Buchan KG, El-Shafei H, Gibson G, Jeffrey RR, et al. Renal function and outcome from coronary artery bypass grafting: impact on mortality after a 2.3-year follow-up. *Circulation* [Internet]. 2006 Feb 28 [cited 2014 Jul 3];113(8):1056–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16490816>
101. Birkmeyer JD, O'Connor GT, Quinton HB, Ricci MA, Morton JR, Leavitt BJ, et al. The effect of peripheral vascular disease on in-hospital mortality rates with coronary artery bypass surgery. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *J Vasc Surg* [Internet]. 1995 Mar [cited 2014 Jul 3];21(3):445–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7877226>
102. Minakata K, Konishi Y, Matsumoto M, Aota M, Sugimoto A, Nonaka M, et al. Influence of peripheral vascular occlusive disease on the morbidity and mortality of coronary artery bypass grafting. *Jpn Circ J* [Internet]. 2000 Dec [cited 2014 Jul 3];64(12):905–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11194280>
103. Birkmeyer JD, Quinton HB, O'Connor NJ, McDaniel MD, Leavitt BJ, Charlesworth DC, et al. The effect of peripheral vascular disease on long-term mortality after coronary artery bypass surgery. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Arch Surg* [Internet]. 1996 Mar [cited 2014 Jul 3];131(3):316–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8611098>
104. Chu D, Bakaeen FG, Wang XL, Dao TK, LeMaire SA, Coselli JS, et al. The impact of peripheral vascular disease on long-term survival after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2008 Oct [cited 2014 Jul 3];86(4):1175–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18805156>
105. Cladellas M, Bruguera J, Comín J, Vila J, de Jaime E, Martí J, et al. Is pre-operative anaemia a risk marker for in-hospital mortality and morbidity after valve replacement? *Eur Heart J* [Internet]. 2006 May [cited 2014 May 27];27(9):1093–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16537556>
106. 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* [Internet]. 2003 Jun [cited 2014 May 27];125(6):1438–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12830066>
107. DeFoe GR, Ross CS, Olmstead EM, Surgenor SD, Fillinger MP, Groom RC, et al. Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2001 Mar [cited 2014 May 27];71(3):769–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11269449>

108. Ranucci M, Conti D, Castelvechchio S, Menicanti L, Frigiola A, Ballotta A, et al. Hematocrit on cardiopulmonary bypass and outcome after coronary surgery in nontransfused patients. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2010 Jan [cited 2014 Jul 2];89(1):11–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20103197>
109. Levine EA, Rosen AL, Sehgal LR, Gould SA, Egrie JC, Moss GS. Erythropoietin deficiency after coronary artery bypass procedures. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 1991 May [cited 2014 May 27];51(5):764–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2025080>
110. Shander A, Javidroozi M, Naqvi S, Aregbeyen O, Caylan M, Demir S, et al. An update on mortality and morbidity in patients with very low postoperative hemoglobin levels who decline blood transfusion. *Transfusion* [Internet]. 2014 Feb 17 [cited 2014 May 27]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24527739>
111. Carson JL, Noveck H, Berlin JA, Gould SA. Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who decline blood transfusion. *Transfusion* [Internet]. 2002 Jul [cited 2014 May 27];42(7):812–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12375651>
112. Loor G, Rajeswaran J, Li L, Sabik JF, Blackstone EH, McCrae KR, et al. The least of 3 evils: exposure to red blood cell transfusion, anemia, or both? *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2013 Dec [cited 2014 May 27];146(6):1480–1487.e6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23998782>
113. Oliver E, Carrio ML, Rodríguez-Castro D, Javierre C, Farrero E, Torrado H, et al. Relationships among haemoglobin level, packed red cell transfusion and clinical outcomes in patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med* [Internet]. 2009 Sep [cited 2014 May 27];35(9):1548–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19547956>
114. Engoren M, Schwann TA, Habib RH, Neill SN, Vance JL, Likosky DS. The independent effects of anemia and transfusion on mortality after coronary artery bypass. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2014 Feb [cited 2014 May 27];97(2):514–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24206967>
115. Surgenor SD, Kramer RS, Olmstead EM, Ross CS, Sellke FW, Likosky DS, et al. The association of perioperative red blood cell transfusions and decreased long-term survival after cardiac surgery. *Anesth Analg* [Internet]. 2009 Jun [cited 2014 May 29];108(6):1741–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19448195>
116. Williams JB, Phillips-Bute B, Bhattacharya SD, Shah AA, Andersen ND, Altintas B, et al. Predictors of massive transfusion with thoracic aortic procedures involving deep

- hypothermic circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2011 May [cited 2014 May 29];141(5):1283–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3677722&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
117. Horvath KA, Acker MA, Chang H, Bagiella E, Smith PK, Iribarne A, et al. Blood transfusion and infection after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2013 Jun [cited 2014 May 23];95(6):2194–201. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23647857>
118. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SIA, Culliford L, Angelini GD. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation* [Internet]. 2007 Nov 27 [cited 2014 May 24];116(22):2544–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17998460>
119. Kiyama H, Ohshima N, Imazeki T, Yamada T. Autologous blood donation with recombinant human erythropoietin in anemic patients. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 1999 Nov [cited 2014 May 29];68(5):1652–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10585037>
120. Sowade O, Warnke H, Scigalla P, Sowade B, Franke W, Messinger D, et al. Avoidance of allogeneic blood transfusions by treatment with epoetin beta (recombinant human erythropoietin) in patients undergoing open-heart surgery. *Blood* [Internet]. 1997 Jan 15 [cited 2014 May 29];89(2):411–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9002942>
121. Loor G, Koch CG, Sabik JF, Li L, Blackstone EH. Implications and management of anemia in cardiac surgery: current state of knowledge. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2012 Sep [cited 2014 May 29];144(3):538–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22713301>
122. Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, Hammon JW, Reece TB, Saha SP, et al. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2011 Mar [cited 2014 May 23];91(3):944–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21353044>
123. EuroStat. Regional population projections EUROPOP2008: Most EU regions face older population profile in 2030 [Internet]. http://epp.eurostat.ec.europa.eu/cache/ITY_OFFPUB/KS-SF-10-001/EN/KS-SF-10-001-EN.PDF. [cited 2014 May 29]. Available from: http://epp.eurostat.ec.europa.eu/cache/ITY_OFFPUB/KS-SF-10-001/EN/KS-SF-10-001-EN.PDF

124. Kearney LG, Ord M, Buxton BF, Matalanis G, Patel SK, Burrell LM, et al. Progression of aortic stenosis in elderly patients over long-term follow up. *Int J Cardiol* [Internet]. 2013 Aug 20 [cited 2014 May 18];167(4):1226–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22483251>
125. Heuvelman HJ, van Geldorp MWA, Eijkemans MJC, Rajamannan NM, Bogers AJJC, Roos-Hesselink JW, et al. Progression of aortic valve stenosis in adults: a systematic review. *J Heart Valve Dis* [Internet]. 2012 Jul [cited 2014 May 18];21(4):454–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22953671>
126. Nistri S, Faggiano P, Olivotto I, Papesso B, Bordonali T, Vescovo G, et al. Hemodynamic progression and outcome of asymptomatic aortic stenosis in primary care. *Am J Cardiol* [Internet]. 2012 Mar 1 [cited 2014 May 29];109(5):718–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22154322>
127. Farre N, Cladellas M, Torre P, Sarsanedas E, Gómez M, Sainz A, et al. Mortality in cardiac surgery can be reduced with medical interventions. *Eur Heart J* [Internet]. 2011;84. Available from: <http://spo.escardio.org/Abstract.aspx?eevtid=48&fp=P5759>
128. Saito T, Muro T, Takeda H, Hyodo E, Ehara S, Nakamura Y, et al. Prognostic value of aortic valve area index in asymptomatic patients with severe aortic stenosis. *Am J Cardiol* [Internet]. 2012 Jul 1 [cited 2014 May 18];110(1):93–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22497679>
129. Clerico A, Fontana M, Zyw L, Passino C, Emdin M. Comparison of the diagnostic accuracy of brain natriuretic peptide (BNP) and the N-terminal part of the propeptide of BNP immunoassays in chronic and acute heart failure: a systematic review. *Clin Chem* [Internet]. 2007 May [cited 2014 May 29];53(5):813–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17384013>
130. Clerico A, Giannoni A, Vittorini S, Passino C. Thirty years of the heart as an endocrine organ: physiological role and clinical utility of cardiac natriuretic hormones. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 2011 Jul [cited 2014 May 26];301(1):H12–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21551272>
131. Lancellotti P, Donal E, Magne J, Moonen M, O'Connor K, Daubert J-C, et al. Risk stratification in asymptomatic moderate to severe aortic stenosis: the importance of the valvular, arterial and ventricular interplay. *Heart* [Internet]. 2010 Sep [cited 2014 May 15];96(17):1364–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20483891>
132. Bermejo J, Odreman R, Feijoo J, Moreno MM, Gómez-Moreno P, García-Fernández MA. Clinical efficacy of Doppler-echocardiographic indices of aortic valve stenosis: a

- comparative test-based analysis of outcome. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2014 May 28];41(1):142–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12570957>
133. Rieck AE, Gerds E, Lønnebakken MT, Bahlmann E, Cioffi G, Gohlke-Bärwolf C, et al. Global left ventricular load in asymptomatic aortic stenosis: covariates and prognostic implication (the SEAS trial). *Cardiovasc Ultrasound* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 May 28];10:43. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3542076&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
134. Melis G, Frontera G, Caldentey G, Sahuquillo A, Fernández-Palomeque C, Forteza JF, et al. Systolic volume index by Doppler echocardiography is an useful marker for stratification and prognostic evaluation in patients with severe aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* [Internet]. 2013 Apr [cited 2014 May 28];66(4):261–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24775615>
135. Meroño O, Cladellas M, Recasens L, Garcia-Garcia C, Ribas N, Bazan V, et al. In-hospital acquired anemia in acute coronary syndrome. Predictors, in-hospital prognosis and one-year mortality. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* [Internet]. 2012 Aug [cited 2014 May 15];65(8):742–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22709562>
136. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Burton PBJ, Murphy SA, McCabe CH, et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation* [Internet]. 2005 Apr 26 [cited 2014 May 28];111(16):2042–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15824203>
137. Lawler PR, Filion KB, Dourian T, Atallah R, Garfinkle M, Eisenberg MJ. Anemia and mortality in acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* [Internet]. 2013 Feb [cited 2014 May 28];165(2):143–53.e5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23351816>
138. Salisbury AC, Alexander KP, Reid KJ, Masoudi FA, Rathore SS, Wang TY, et al. Incidence, correlates, and outcomes of acute, hospital-acquired anemia in patients with acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* [Internet]. 2010 Jul [cited 2014 May 28];3(4):337–46. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3384714&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
139. Okonko DO, Mandal AKJ, Missouriis CG, Poole-Wilson PA. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2011 Sep 13 [cited 2014

- May 27];58(12):1241–51. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21903058>
140. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J* [Internet]. 2010 Aug [cited 2014 May 27];31(15):1872–80. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20570952>
141. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 Dec 17 [cited 2014 May 27];361(25):2436–48. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19920054>
142. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J* [Internet]. 2013 Apr [cited 2014 May 29];165(4):575–582.e3. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23537975>
143. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2008 Sep 2 [cited 2014 May 28];52(10):818–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18755344>
144. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, et al. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. *J Card Fail* [Internet]. 2011 Nov [cited 2014 May 27];17(11):899–906. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22041326>
145. Iron deficiency--United States, 1999-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2002 Oct 11 [cited 2014 May 28];51(40):897–9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12418542>
146. Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, Macdougall IC, Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J* [Internet]. 2013 Mar [cited 2014 May 28];34(11):816–29. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3596759&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
147. Maeder MT, Khammy O, dos Remedios C, Kaye DM. Myocardial and systemic iron depletion in heart failure implications for anemia accompanying heart failure. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2011 Jul 26 [cited 2014 May 28];58(5):474–80. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21777743>

148. Piednoir P, Allou N, Driss F, Longrois D, Philip I, Beaumont C, et al. Preoperative iron deficiency increases transfusion requirements and fatigue in cardiac surgery patients: a prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol* [Internet]. 2011 Nov [cited 2014 May 29];28(11):796–801. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21885979>
149. Filippatos G, Farmakis D, Colet JC, Dickstein K, Lüscher TF, Willenheimer R, et al. Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia: a subanalysis of the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2013 Nov [cited 2014 May 29];15(11):1267–76. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3806282&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
150. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, Mandal AKJ, Slater RM, Roughton M, et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2008 Jan 15 [cited 2014 May 28];51(2):103–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18191732>
151. Routsis C, Vincent JL, Bakker J, De Backer D, Lejeune P, d'Hollander A, et al. Relation between oxygen consumption and oxygen delivery in patients after cardiac surgery. *Anesth Analg* [Internet]. 1993 Dec [cited 2014 May 28];77(6):1104–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8250298>
152. MUÑOZ M, ARIZA D, GÓMEZ-RAMÍREZ S, HERNÁNDEZ P, GARCÍA-ERCE JA, LEAL-NOVAL SR. Preoperative anemia in elective cardiac surgery: prevalence, risk factors, and influence on postoperative outcome. *Transfus Altern Transfus Med* [Internet]. 2010 May 14 [cited 2014 May 27];11(2):47–56. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1778-428X.2010.01126.x>
153. Kulier A, Levin J, Moser R, Rumpold-Seitlinger G, Tudor IC, Snyder-Ramos SA, et al. Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* [Internet]. 2007 Jul 31 [cited 2014 May 27];116(5):471–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17620512>
154. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Beattie WS. Risk associated with preoperative anemia in cardiac surgery: a multicenter cohort study. *Circulation* [Internet]. 2008 Jan 29 [cited 2014 May 27];117(4):478–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172032>
155. Williams ML, He X, Rankin JS, Slaughter MS, Gammie JS. Preoperative hematocrit is a powerful predictor of adverse outcomes in coronary artery bypass graft surgery: a

- report from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2013 Nov [cited 2014 May 27];96(5):1628–34; discussion 1634. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24055236>
156. Hung M, Besser M, Sharples LD, Nair SK, Klein AA. The prevalence and association with transfusion, intensive care unit stay and mortality of pre-operative anaemia in a cohort of cardiac surgery patients. *Anaesthesia* [Internet]. 2011 Sep [cited 2014 May 27];66(9):812–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21790520>
157. Zindrou D, Taylor KM, Bagger JP. Preoperative haemoglobin concentration and mortality rate after coronary artery bypass surgery. *Lancet* [Internet]. 2002 May 18 [cited 2014 May 27];359(9319):1747–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12049866>
158. Karkouti K, Stukel TA, Beattie WS, Elsaadany S, Li P, Berger R, et al. Relationship of erythrocyte transfusion with short- and long-term mortality in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology* [Internet]. 2012 Dec [cited 2014 Jul 3];117(6):1175–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23090146>
159. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, McCluskey SA, Chan CT, Wong P-Y, et al. Influence of erythrocyte transfusion on the risk of acute kidney injury after cardiac surgery differs in anemic and nonanemic patients. *Anesthesiology* [Internet]. 2011 Sep [cited 2014 May 28];115(3):523–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21775877>
160. Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic T, Cosgrove DM, Loop FD, et al. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med* [Internet]. 2006 Jun [cited 2014 May 28];34(6):1608–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16607235>
161. Leal-Noval SR, Jara-López I, García-Garmendia JL, Marín-Niebla A, Herruzo-Avilés A, Camacho-Laraña P, et al. Influence of erythrocyte concentrate storage time on postsurgical morbidity in cardiac surgery patients. *Anesthesiology* [Internet]. 2003 Apr [cited 2014 May 28];98(4):815–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12657840>
162. Leal-Noval SR, Rincón-Ferrari MD, García-Curiel A, Herruzo-Avilés A, Camacho-Laraña P, Garnacho-Montero J, et al. Transfusion of blood components and postoperative infection in patients undergoing cardiac surgery. *Chest* [Internet]. 2001 May [cited 2014 May 28];119(5):1461–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11348954>

163. Banbury MK, Brizzio ME, Rajeswaran J, Lytle BW, Blackstone EH. Transfusion increases the risk of postoperative infection after cardiovascular surgery. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2006 Jan [cited 2014 May 28];202(1):131–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16377506>
164. Toraman F, Evrenkaya S, Yuce M, Aksoy N, Karabulut H, Bozkulak Y, et al. Lactic acidosis after cardiac surgery is associated with adverse outcome. *Heart Surg Forum* [Internet]. 2004 Jan [cited 2014 May 28];7(2):E155–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15138095>
165. Birgegård G, Sandhagen B. Erythropoietin treatment can increase 2,3-diphosphoglycerate levels in red blood cells. *Scand J Clin Lab Invest* [Internet]. 2001 Jan [cited 2014 May 27];61(5):337–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11569479>
166. Sanchis-Gomar F, Garcia-Gimenez JL, Pareja-Galeano H, Romagnoli M, Perez-Quilis C, Lippi G. Erythropoietin and the heart: physiological effects and the therapeutic perspective. *Int J Cardiol* [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2014 May 27];171(2):116–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24377712>
167. Weltert L, D'Alessandro S, Nardella S, Girola F, Bellisario A, Maselli D, et al. Preoperative very short-term, high-dose erythropoietin administration diminishes blood transfusion rate in off-pump coronary artery bypass: a randomized blind controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2010 Mar [cited 2014 May 27];139(3):621–6; discussion 626–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20042202>
168. Yoo Y-C, Shim J-K, Kim J-C, Jo Y-Y, Lee J-H, Kwak Y-L. Effect of single recombinant human erythropoietin injection on transfusion requirements in preoperatively anemic patients undergoing valvular heart surgery. *Anesthesiology* [Internet]. 2011 Nov [cited 2014 May 27];115(5):929–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22027622>
169. Podestà A, Parodi E, Dottori V, Crivellari R, Passerone GC. Epoetin alpha in elective coronary and valve surgery in Jehovah's Witnesses patients. Experience in 45 patients. *Minerva Cardioangiol* [Internet]. 2002 Apr [cited 2014 Jul 8];50(2):125–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12032466>
170. Hogan M, Klein AA, Richards T. The impact of anaemia and intravenous iron replacement therapy on outcomes in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* [Internet]. 2014 May 13 [cited 2014 Jul 8]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24824650>

171. So-Osman C, Nelissen RGHH, Koopman-van Gemert AWMM, Kluyver E, Pöll RG, Onstenk R, et al. Patient blood management in elective total hip- and knee-replacement surgery (Part 1): a randomized controlled trial on erythropoietin and blood salvage as transfusion alternatives using a restrictive transfusion policy in erythropoietin-eligible patients. *Anesthesiology* [Internet]. 2014 Apr [cited 2014 May 27];120(4):839–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24424070>
172. Green WS, Toy P, Bozic KJ. Cost minimization analysis of preoperative erythropoietin vs autologous and allogeneic blood donation in total joint arthroplasty. *J Arthroplasty* [Internet]. 2010 Jan [cited 2014 May 27];25(1):93–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19056224>
173. Vitale MG, Roye BD, Ruchelsman DE, Roye DP. Preoperative use of recombinant human erythropoietin in pediatric orthopedics: a decision model for long-term outcomes. *Spine J* [Internet]. [cited 2014 May 27];7(3):292–300. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17482112>
174. Izuel Rami M, Gómez Barrera M, Villar Fernández I, Rabanaque Hernández MJ, Cuenca Espiérrez J, García-Erce JA. [Budget impact analysis of a blood saving program for urgent traumatological surgery]. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2007 Jan 13 [cited 2014 May 27];128(1):7–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17266885>
175. Couvret C, Laffon M, Baud A, Payen V, Burdin P, Fusciardi J. A restrictive use of both autologous donation and recombinant human erythropoietin is an efficient policy for primary total hip or knee arthroplasty. *Anesth Analg* [Internet]. 2004 Jul [cited 2014 May 27];99(1):262–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15281542>
176. Reddy P, Song J. Cost comparisons of pharmacological strategies in open-heart surgery. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2003 Jan [cited 2014 May 27];21(4):249–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12600220>
177. Coyle D, Lee KM, Fergusson DA, Laupacis A. Cost effectiveness of epoetin-alpha to augment preoperative autologous blood donation in elective cardiac surgery. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2000 Aug [cited 2014 May 27];18(2):161–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11067650>
178. Marchetti M, Barosi G. Cost-effectiveness of epoetin and autologous blood donation in reducing allogeneic blood transfusions in coronary artery bypass graft surgery. *Transfusion* [Internet]. 2000 Jun [cited 2014 May 27];40(6):673–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10864987>

179. Kerkhofs L, Boschetti G, Lugini A, Stanculeanu D-L, Palomo AG. Use of biosimilar epoetin to increase hemoglobin levels in patients with chemotherapy-induced anemia: real-life clinical experience. *Future Oncol* [Internet]. 2012 Jun [cited 2014 Jul 15];8(6):751–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22443466>

