



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

TRABAJO FIN DE GRADO

**ANÁLISIS DE LOS EVENTOS CARDIOVASCULARES
CLÍNICOS EN EL PACIENTE ANCIANO CON CÁNCER
TRATADO CON FÁRMACOS ANTITUMORALES**

ANALYSIS OF CARDIOVASCULAR EVENTS IN ELDERLY CANCER
PATIENTS TREATED WITH ANTITUMOR PHARMACOLOGICAL

Autora: Virginia Santamaría del Cano

Tutora: Ana Martín García

Cotutor: Agustín Carlos Martín García

Facultad de Medicina. Grado en Medicina. Curso 2023-2024.

A mi tutora, por su tiempo y dedicación en esta última etapa

A mi familia, por enseñarme a confiar en mi y luchar por mis sueños

A mis amigas de Salamanca, por el ser el mejor equipo que podía tener

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS	5
ÍNDICE DE TABLAS	6
ABREVIATURAS.....	7
RESUMEN	9
ABSTRACT	10
1. INTRODUCCIÓN.....	12
1.1. Epidemiología: Cáncer y enfermedad cardiovascular	12
1.2. Complicaciones cardiovasculares en el paciente con cáncer.....	12
1.2.1. Factores de riesgo para el desarrollo de cardiotoxicidad.....	12
1.2.2. Cardiotoxicidad en el paciente anciano	13
1.3. Cardio-Onco-Hematología como subespecialización de cardiología.....	14
1.4. Guías de cardio-Onco-Hematología 2022 ESC/ICOS.....	14
2. JUSTIFICACIÓN.....	18
3. OBJETIVOS.....	20
4. MATERIAL Y MÉTODO.....	22
4.1. Diseño de estudio.....	22
4.2. Valoración basal.....	22
4.3. Seguimiento de los pacientes.....	22
4.4. Análisis estadístico	23
4.5. Aspectos éticos	24
5. RESULTADOS.....	26
5.1. Descripción de la población a estudio	26
5.2. Factores de riesgo cardiovascular	27
5.3. Enfermedad cardiovascular basal	28
5.4. Tratamiento CV basal	29
5.5. Neoplasia y tratamiento antineoplástico administrado	30

5.6.	biomarcadores cardiacos basales	32
5.7.	Características ecocardiográficas basales	32
5.8.	Características de la resonancia magnética cardiaca basal	32
5.9.	Seguimiento	33
5.10.	Factores predictores de eventos cardioVasculares (ICC, arritmias y/o cardiopatía isquémica). Análisis univariante	34
5.10.1.	Variables cualitativas	35
5.10.2.	Variables cuantitativas	36
5.10.3.	Análisis de Supervivencia	38
5.11.	Factores predictores basales de eventos cardiovasculares CLINICOS (ICC, arritmias y/o cardiopatía isquémica). Análisis multivariante	40
6.	DISCUSIÓN.....	42
7.	CONCLUSIONES.....	46
8.	BIBLIOGRAFÍA	48

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Seguimiento clínico de los pacientes del estudio CARTIER.....	23
Figura 2: Curva de Supervivencia en relación con ECV previa.....	38
Figura 3: Curva de supervivencia en relación con los FRCV	38
Figura 4: Curva de supervivencia en relación con los valores de Troponina basal..	39

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Complicaciones CV asociadas a tratamiento onco-hematológico y radioterápico	16
Tabla 2: Características basales de la población a estudio	26
Tabla 3: FRCV tras la consulta basal.....	27
Tabla 4: Características basales cardiovasculares.....	28
Tabla 5: Tratamiento CV basal	29
Tabla 6: Características del tumor	30
Tabla 7: Tipos de tratamiento antineoplásico administrado.	31
Tabla 8: HFA-ICOS Score de pacientes tratados con antraciclinas.....	31
Tabla 9: Características basales de laboratorio	32
Tabla 10: Características basales ecocardiográficas	32
Tabla 11: Características basales de la Resonancia Magnética cardiaca	33
Tabla 12: Eventos cardiovasculares durante el seguimiento	33
Tabla 13: Biomarcadores y características ecográficas durante el seguimiento.....	34
Tabla 14: Análisis univariante variables cualitativas.....	35
Tabla 15: Análisis univariante variables cuantitativas.....	37
Tabla 16: Análisis multivariante de los factores predilectores basales de eventos cardiovasculares.....	40

ABREVIATURAS

- AAS: Ácido acetilsalicílico
- ACTP: Angioplastia coronaria transluminal percutánea
- AI: Angina inestable
- ARAII: Antagonistas de los receptores de angiotensina II
- CI: Cardiopatía isquémica
- CT: Cardiotoxicidad
- CTRCD: disfunción cardiaca relacionada con el tratamiento del cáncer
- CV: Cardiovascular
- DAI: Desfibrilador automático implantable
- DC-RTC: Disfunción cardiaca relacionada con el tratamiento del cáncer
- DM: Diabetes mellitus
- DVTOX: Disfunción ventricular asociada a cardiotóxicos
- DV-RTC: disfunción ventricular relacionada con el tratamiento
- ECG: Electrocardiograma
- ECV: Enfermedad cardiovascular
- EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- FA: Fibrilación auricular
- FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
- FRCV: Factores de riesgo cardiovasculares.
- GLS: Strain longitudinal global
- HTA: Hipertensión arterial
- IAM: Infarto agudo de miocardio
- IC: Insuficiencia cardiaca
- IECA: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina II
- IMC: Índice de masa corporal
- Kg: Kilogramos
- MP: Marcapasos
- PA: Presión arterial
- RIQ: Rango intercuartílico
- RMc: Resonancia magnética cardiaca
- TOH: Tratamiento onco-hematológico



RESVMEN

RESUMEN

Introducción y objetivos: Los recientes avances en la detección precoz y el tratamiento oncohematológico (TOH) han cambiado radicalmente el curso de muchas neoplasias. La edad es un factor clave en el riesgo de desarrollar un cáncer. Por otro lado, el éxito en la mejora de la supervivencia del cáncer se ha visto comprometido por los efectos adversos del TOH. Se define cardiotoxicidad como cualquier complicación cardiovascular vinculada al tratamiento antitumoral y la edad es uno de los factores de riesgo para su desarrollo. Los objetivos de nuestro estudio fueron describir la reserva cardiovascular de la población anciana incluida en el Proyecto CARTIER, analizar la incidencia de eventos cardiovasculares (arritmias, cardiopatías e insuficiencia cardíaca) en el seguimiento, así como los factores predictores de la misma.

Material y método: Estudio observacional, longitudinal, prospectivo, no intervencionista cuya muestra es la base de datos del proyecto CARTIER. La cohorte empleada incluye 110 pacientes de edad ≥ 65 años con cáncer monitorizados CV durante y tras el TOH. El análisis estadístico se ha llevado a cabo a través del programa de SPSS versión 25.

Resultados: La edad mediana de los pacientes fue de 73 años, mayoritariamente sufrían tumores sólidos (75,5%), 83,4% tenían algún FRCV (hipertensión 61%, dislipemia 44%, DM 25,5%) y más de la mitad presentaba algún FRCV mal controlado o de nuevo diagnóstico. Tras el seguimiento mediano de 5,7 años, 65 pacientes (59%) fallecieron y el 36% presentó eventos cardiovasculares clínicos siendo el más frecuente la insuficiencia cardíaca clínica (16%). El análisis multivariante identificó a la edad, la enfermedad cardiovascular previa, la troponina basal alterada, la deformidad miocárdica ecocardiográfica y la fracción de eyección basal como predictores independientes de eventos cardiovasculares clínicos en el seguimiento.

Conclusión: El paciente anciano con cáncer tiene una reserva cardiovascular reducida y una mayor vulnerabilidad al desarrollo de cardiotoxicidad. El trabajo multidisciplinar y la valoración cardiovascular son clave para planificar la monitorización cardiovascular adaptada durante y tras el TOH al riesgo individual del enfermo con objeto de minimizar la morbimortalidad cardiovascular.

Palabras clave: Cardiotoxicidad, cáncer, anciano, enfermedad cardiovascular.

ABSTRACT

Introduction and objectives: Recent advances in early detection and oncohematological treatment (TOH) have radically changed the course of many neoplasms. Age is a key factor in the risk of developing cancer. On the other hand, success in improving cancer survival has been compromised by the adverse effects of TOH. Cardiotoxicity is defined as any cardiovascular complication linked to antitumor treatment and age is one of the risk factors for its development. The objectives of the study were to describe the cardiovascular reserve of the elderly population included in the CARTIER Project, to analyze the incidence of cardiovascular events (arrhythmias, heart disease and heart failure) during follow-up, as well as the predictors factors.

Methods: Observational, longitudinal, prospective, non-interventional, non-interventional study whose sample is the CARTIER project database. The cohort used included 110 patients aged > 65 years with cancer monitored CV during and after TOH. Statistical analysis was carried out using SPSS version 25.

Results: The median age of the patients was 73 years, most of them had solid tumors (75.5%), 83.4% had some CVRF (hypertension 61%, dyslipidemia 44%, DM 25.5%) and more than half had a poorly controlled or newly diagnosed CVRF. After a median follow-up of 5.7 years, 65 patients (59%) died and 36% presented clinical cardiovascular events, the most frequent being clinical heart failure (16%). Multivariate analysis identified age, previous cardiovascular disease, altered baseline troponin, echocardiographic myocardial deformity, and baseline ejection fraction as independent predictors of clinical cardiovascular events at follow-up.

Conclusion: Elderly cancer patients have a reduced cardiovascular reserve and a greater vulnerability to the development of cardiotoxicity. Multidisciplinary work and cardiovascular assessment are key to plan cardiovascular monitoring adapted during and after HTO to the individual risk of the patient in order to minimize cardiovascular morbidity and mortality.

Key words: Cardiotoxicity, cancer, elderly, cardiovascular disease.



INTRODVCCIÓ

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EPIDEMIOLOGÍA: CÁNCER Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

El cáncer y las enfermedades cardiovasculares (ECV) son las principales causas de mortalidad en todo el mundo. La edad es uno de los principales factores de riesgo no modificables para el desarrollo de neoplasias malignas, de manera que aumenta la probabilidad de desarrollar un cáncer, así el grupo de población de más o igual de 65 años es en el cual se concentra la mayoría de los pacientes con cáncer. Según los datos de GLOBOCAN, en 2020 el 50% de diagnósticos de cáncer fueron en personas mayores de 65 años y se calcula que habrá más de 22 millones de supervivientes de cáncer que tendrán más de 65 años en 2026.^{1,2,3}

Por otro lado, el éxito en la mejora de la supervivencia del cáncer se ha visto comprometido por los efectos adversos colaterales a corto plazo causados por el tratamiento oncohematológico (TOH). Entre los diversos efectos secundarios del tratamiento oncológico, la cardiotoxicidad (CT) se ha convertido en una de las principales causas de morbilidad en estos enfermos. La enfermedad cardiovascular (ECV) constituye la causa fundamental de muerte en aquellos enfermos supervivientes a un cáncer solo por detrás del propio proceso oncológico.^{3,4,5}

El riesgo absoluto de CT está relacionado tanto con el riesgo basal del paciente como con las transformaciones inducidas por el TOH a lo largo del tiempo. La severidad, duración y manifestación de la cardiotoxicidad varía dependiendo de la neoplasia y del TOH.^{6,7}

1.2. COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES EN EL PACIENTE CON CÁNCER

1.2.1. Factores de riesgo para el desarrollo de cardiotoxicidad

La ECV y el cáncer comparten factores de riesgo comunes tanto modificables, como no modificables.^{3,5}

Para evaluar el riesgo basal de CT, en pacientes que requieren TOH potencialmente cardiotoxico, se requiere una anamnesis y exploración física además de un electrocardiograma (ECG) y determinación de biomarcadores séricos cardiacos. En

algunos enfermos de riesgo, se precisa una ecocardiografía transtorácica, realizándose una resonancia magnética cardíaca (RMc) en el caso de que la ecocardiografía no permita una valoración adecuada y el enfermo tenga alta sospecha de ECV significativa. Una fracción de eyección del ventrículo izquierdo basal (FEVI) en el límite (50-54%) o reducida (<50%) es uno de los factores predilectores para desarrollar CT.^{4,6}

Se recomienda categorizar el riesgo de cardiotoxicidad con el uso de escalas ICOS-HFA en bajo, moderado, alto o muy alto riesgo. En el caso de alto y muy alto, los pacientes deberán ser derivados a Cardiología. Si el riesgo es moderado o bajo, se iniciará el tratamiento sin demora.

Con el objeto de prevenir el desarrollo de CT, es necesario un manejo multidisciplinar para el paciente, estableciendo estrategias de prevención primaria y/o secundarias, protocolos de monitorización cardiovascular en función del TOH y derivaciones precoces en el caso de identificar cualquier sospecha de CT.⁶

1.2.2. Cardiotoxicidad en el paciente anciano

Cerca del 50% de pacientes ancianos que reciben TOH desarrollan una toxicidad grave durante el tratamiento, que puede provocar la interrupción de este. La suspensión del tratamiento antineoplásico se asocia a mayor mortalidad por lo que debe realizarse un balance riesgo/beneficio ante cualquier sospecha de CT, restringiéndose a los casos graves en los que continuar con el TOH tendría serias repercusiones en la salud cardiovascular del paciente.³

Esta peor tolerabilidad de la población anciana puede justificarse por factores fisiológicos, médicos y sociales. El envejecimiento conlleva una disminución general de la reserva fisiológica, provocando menor capacidad del cuerpo para recuperarse de los efectos adversos de los tratamientos. El corazón es más vulnerable al TOH debido a la pérdida de cardiomiocitos relacionada con la edad y la disfunción de los órganos encargados de la metabolización y eliminación de los fármacos, como el hígado y los riñones, conduciendo a alteraciones en la farmacocinética que incrementan el riesgo de toxicidades farmacológicas.^{8,9,10}

Además, las personas de avanzada edad suelen tener múltiples comorbilidades y están polimedicados, lo que eleva el riesgo de interacciones y complicaciones del manejo oncológico. Enfermedades crónicas como la diabetes mellitus (DM), la hipertensión

arterial (HTA) y la ECV preexistente pueden agravar los efectos secundarios de los tratamientos y limitar las opciones terapéuticas disponibles. Hay que destacar el estado nutricional y la fragilidad física, incluyendo la desnutrición y la sarcopenia, que son factores críticos que puede debilitar aún más la capacidad de los pacientes para soportar las terapias antineoplásicas y aumentar las complicaciones post-tratamiento. Por último, factores sociales y psicológicos como el aislamiento, la soledad y la falta de apoyo, pueden afectar negativamente la adherencia terapéutica y la capacidad del paciente para seguir las indicaciones médicas.^{11,12}

Sin embargo, a pesar de esta mayor vulnerabilidad al desarrollo de complicaciones cardiovasculares en este tipo de población, la mayoría de los ensayos clínicos excluyen a estos pacientes, limitando significativamente la evidencia científica disponible en la actualidad.¹³

1.3. CARDIO-ONCO-HEMATOLOGÍA COMO SUBESPECIALIZACIÓN DE CARDIOLOGÍA

Este escenario de la CT ha generado un aumento de interés en el desarrollo de equipos multidisciplinares especializados en la prevención y tratamiento de complicaciones cardíacas en pacientes sometidos a TOH produciéndose así la creación de una nueva disciplina: la Cardio-Oncología.^{4,6}

El objetivo de estas unidades es posibilitar el mejor tratamiento a los pacientes de manera segura, minimizando la incidencia de toxicidades cardiovasculares. Para poder lograr esto, es primordial identificar los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y las ECV preexistentes, estableciendo un plan adecuado para la detección precoz, manejo de complicaciones y seguimiento a largo plazo.

El enfoque multidisciplinario en cardio-Oncología busca mejorar los resultados oncológicos y reducir la interrupción de los tratamientos oncológicos debido a eventos cardiovasculares.¹⁴

1.4. GUÍAS DE CARDIO-ONCO-HEMATOLOGÍA 2022 ESC/ICOS

Recientemente, en agosto de 2022 la Sociedad Europea de Cardiología en conjunto con las Sociedades Europeas de Hematología, de Oncología médica, de Oncología radioterápica y la Sociedad Internacional de Cardio-Oncología publicaron las primeras

guías de Cardio-Oncología, que constituye el primer documento para el manejo de pacientes oncológicos antes, durante y después de sus tratamientos antineoplásicos.⁴

En la actualidad, se recomienda la creación de Unidades de Cardio-Onco-Hematología para el diagnóstico y tratamiento de la ECV de estos pacientes y si es necesario, implementar estrategias de diagnóstico precoz para tratar los problemas cardiovasculares. en las fases iniciales para minimizar su impacto.

Las complicaciones cardiovasculares no se reducen a la insuficiencia cardiaca (disfunción ventricular asociada a cardiotóxicos- DVTOX), si no que están descritos eventos arrítmicos, pericarditis, miocarditis, cardiopatía isquémica, empeoramiento y/o desarrollo de FRCV, hipertensión pulmonar, etc..⁶

En la Tabla 1 se recogen las principales complicaciones CV asociadas a tratamientos onco-hematológicos y radioterápicos.⁶

Toxicidad cardiovascular Fármacos asociados con más frecuencia a la toxicidad CV

<i>Insuficiencia cardiaca</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Antraciclina: doxorubicina, daunorubicina, idarrubicina, epirubicina, mitoxantrona, antraciclina liposomales – Alquilantes: ciclofosfamida, ifosfamida – Antimicrotubulos: docetaxel, paclitaxel – Inhibidores de tirosin-cinasa: sunitinib, pazopanib, sorafenib, imatinib, dasatinib, lapatinib, nilotinib, ibrutinib – Inhibidores de proteosoma: carfilzomib, bortezomib – Taquicardiomiopatía por inhibición de fosfodiesterasa: anegrelide
<i>Enfermedad coronaria y aterosclerosis acelerada</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Fluoropirimidinas o antimetabolitos: 5-FU, capecitabina – Platinos: cisplatino – Antimicrotúbulo: paclitaxel, docetaxel – Inhibidores VEGF: bevacizumab, sorafenib, sunitinib – Inhibidores del proteosoma: carfilzomib, bortezomib – Inhibidores de tirosin-cinasa: nilotinib
<i>Miopericarditis</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Antraciclina: doxorubicina – Alquilantes: ciclofosfamida – Trasplante de progenitores hematopoyéticos: derivados de las altas dosis de quimioterapia y el riesgo asociado de inmunosupresión – Anticuerpos monoclonales: rituximab – Fluoropirimidinas: 5-fluorouracilo – Inmunoterapias (Anti PD1/PD-L1: nivolumab, pembrolizumab, Atezolizumab, Durvalumab, Anti CTLA-4: ipilimumab) – ATRA: ácido al trans-retinoico
<i>Fibrilación auricular</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Alquilantes: ciclofosfamida, ifosfamida – Antraciclina: doxorubicina

<i>Prolongación del QT</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Fluoropirimidinas o antimetabolitos: 5-FU, capecitabina, gemcitabina – Inhibidores de tirosin-cinasa: ponatinib, sorafenib, sunitinib, ibrutinib, acalabrutinib y zanabrutinib – Inhibidores de topoisomerasa II: etopósido – Otros: paclitaxel, rituximab, bortezomib, romidepsin
	<ul style="list-style-type: none"> – Inhibidores de histona deacetilasa: depsipeptide, vorinostat, romidepsin – Antraciclinas: doxorubicina – Inhibidores de tirosin-cinasa: axitinib, bosutinib, cabozantinib, crizotinib, dasatinib, lapatinib, nilotinib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib – Trióxido de arsénico – Inhibidores de ciclina: ribociclib
<i>Taquiarritmias ventriculares/parada cardiaca/muerte súbita</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Inhibidores de BTK: sobretodo ibrutinib, pero también acalabrutinib y zanubrutinib.
<i>HTA</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Inhibidores de tirosin-cinasa (bevacizumab, sorafenib, sunitinib, axitinib, vandetanib, regorafenib, ibrutinib)
<i>Complicaciones CV asociadas a Radioterapia torácica</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Insuficiencia cardiaca – Enfermedad coronaria y aterosclerosis acelerada – Valvulopatías (principalmente aórtica y mitral) – FA – Trastornos de conducción – Disfunción de MP y DAI – Patología pericárdica

Tabla 1: Complicaciones CV asociadas a tratamiento onco-hematológico y radioterápico

Las Guías ⁶ incluyen una nueva definición de disfunción cardiaca relacionada con el tratamiento del cáncer (DC-RTC):

- DC-RTC sintomática: Se clasifica en muy grave (requiere asistencia mecánica o trasplante), grave (ha tenido hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca (IC)), moderada (necesita iniciar o modificar el tratamiento de la insuficiencia cardiaca) y leve (no requiere modificar tratamiento).
- DC-RTC asintomática: Se clasifica en grave (FEVI <40%), moderada (nueva reducción ≥ 10 puntos de la FEVI hasta 40-49% o menor de 10 puntos, pero elevación de biomarcadores cardiacos o reducción $\geq 15\%$ del strain longitudinal) y leve (FEVI $\geq 50\%$ con elevación de biomarcadores cardiacos o reducción $\geq 15\%$ del strain longitudinal).



JUSTIFICACIÓN

2. JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con cáncer tienen un riesgo aumentado de ECV en relación con el tratamiento administrado, el propio cáncer y las comorbilidades del enfermo. La ECV constituye la causa fundamental de muerte en aquellos enfermos supervivientes, únicamente por detrás del propio proceso tumoral.

Aunque la mitad de los pacientes con cáncer que reciben TOH tienen una edad ≥ 65 años y es conocido que la edad constituye un factor de riesgo para el desarrollo de cardiotoxicidad, los pacientes ancianos están infrarrepresentados en los ensayos clínicos onco-hematológicos y en los estudios no intervencionistas publicados.¹³ Por tanto, en la actualidad, se desconoce la verdadera incidencia de las complicaciones cardiovasculares en este subgrupo poblacional de enfermos. Conocer la verdadera incidencia de los eventos clínicos cardiovasculares y qué factores de riesgo están más implicados en esta CT permitiría establecer estrategias de prevención y tratamiento que redujera su morbimortalidad asociada.



OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

- Describir basalmente la población incluida en el estudio CARTIER: factores demográficos, factores de riesgo cardiovascular, enfermedad cardiovascular, tipo de neoplasia, tratamiento administrado y otras comorbilidades.
- Analizar la incidencia de eventos cardiovasculares (arritmias, cardiopatías, e insuficiencia cardíaca) y los factores predictores de la misma en los pacientes ancianos con cáncer incluido en el proyecto CARTIER.



MATERIAL Y MÉTODO

4. MATERIAL Y MÉTODO

4.1. DISEÑO DE ESTUDIO

El presente trabajo fin de grado (TFG) es un subestudio del Proyecto CARTIER; estudio observacional, longitudinal, prospectivo no intervencionista que se inició en 2014 en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca en el que se realizó una monitorización cardiovascular intensiva a pacientes ≥ 65 años con cáncer que precisaban TOH.

La muestra de datos empleada para el estudio incluye a 110 pacientes de edad igual o superior a 65 años con una neoplasia hematológica u oncológica tratados con fármacos antitumorales con seguimiento de 5 años. Los criterios de inclusión fueron aquellos que tenían una supervivencia esperada mayor de 1 año, una edad mayor o igual a 65 y el documento firmado del consentimiento informado.

En este TFG se describirá basalmente a los pacientes incluidos en el estudio CARTIER y se analizarán los eventos cardiovasculares clínicos: insuficiencia cardiaca, arritmias y/o eventos coronarios.

4.2. VALORACIÓN BASAL

En la primera consulta realizada a los pacientes incluidos, se efectuó una evaluación clínica de los mismos, realizándose la anamnesis completa, la exploración física, un electrocardiograma, un análisis sanguíneo con determinación de biomarcadores cardiacos, un ecocardiograma transtorácico y una RMc.

4.3. SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

Tras la consulta de inclusión, los pacientes fueron evaluados siguiendo el protocolo CARTIER previo a cada ciclo de quimioterapia durante los seis primeros ciclos y posteriormente cada tres meses durante el primer año y, tras el mismo, anualmente. Se analizarán los eventos cardiovasculares clínicos desarrollados (DC-RTC sintomática, arritmias y eventos de cardiopatía isquémica), la mortalidad, ya sea por causa cardiovascular o por cualquier otra causa y su relación con los factores de riesgo cardiovascular, comorbilidades, terapia oncológica recibida, tratamiento cardiovascular y características basales.

QUIMIOTERAPIA	SEGUIMIENTO
Basal, 1º, 2º, 3º, 4º, 5º, 6º ciclo	3 meses, 6 meses, 9 meses, 1º año, 2º año, 3º año, 4º año, 5º año.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anamnesis ▪ Exploración física ▪ Tensión arterial ▪ Análisis sanguíneos: hemograma, bioquímica y biomarcadores cardíacos. ▪ ECG ▪ Ecocardiografía ▪ RMc 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anamnesis ▪ Exploración física ▪ Tensión arterial ▪ Análisis sanguíneos: hemograma, bioquímica y biomarcadores cardíacos. ▪ ECG ▪ Ecocardiografía ▪ RMc

Figura 1: Seguimiento clínico de los pacientes del estudio CARTIER.

4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se ha llevado a cabo a través del programa de SPSS versión 25 (IBM). Se verificó si las variables continuas analizadas seguían una distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Aquellas variables cuantitativas se describieron como mediana y rango intercuartílico y las variables categóricas se definieron porcentualmente. Las comparaciones entre variables cualitativas fueron realizadas utilizando el test Chi cuadrado de Pearson. Las comparaciones entre dos grupos variables normales se efectuaron mediante el test t-Student. Las comparaciones entre las variables no normales se evaluaron con el test U de Mann-Whitney. El análisis de la supervivencia univariado se realizó mediante el método de Kaplan-Meier (test de rangos logarítmicos). El análisis de supervivencia multivariante se llevó a cabo mediante una regresión por Cox con el cálculo de la tasa de riesgo o Hazard ratio (HR) y su intervalo de confianza (IC) del 95%. En él, se incluyeron las variables que obtuvieron significación estadística en el análisis univariante y aquellas con asociación conocida en la literatura. Se consideraron estadísticamente significativos los valores $p < 0,05$.

4.5. ASPECTOS ÉTICOS

Para la inclusión, los participantes del Proyecto CARTIER fueron informados de forma exhaustiva de los riesgos y beneficios de este y firmaron el consentimiento informado donde aceptaban su intervención. Todo ello se llevó a cabo siguiendo los principios éticos de la Declaración de Helsinki y ley 14/2007 de Investigación Biomédica. Durante su participación en el estudio, todos los participantes fueron supervisados por personal debidamente cualificado. La aprobación de dicho estudio se obtuvo por el Comité Ético del CAUSA en septiembre del 2014 (*CEIm PI 2014 07 118*).



RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

Los 110 pacientes incluidos fueron evaluados exhaustivamente antes de recibir tratamiento. El 75,5% padecía un tumor sólido y el 24,5% neoplasia hematológica (las características basales de la muestra se expresan en la tabla 2). En total, el 54,5% eran hombres (45,5% mujeres) y el 78% tenía un ECOG 0 o 1, y su mayoría tenían un ritmo sinusal.

Según las variables cuantitativas, la edad media del estudio fue de 73 años situándose el máximo en 84,5 años. Los pacientes presentaban un peso medio de 70 kilogramos (kg) y la mediana del IMC fue de 26,29 kg/m². Asimismo, la frecuencia cardiaca media fue de 77 latidos por minuto (lpm).

<i>Características basales (N=110)</i>	<i>Mediana (p25; p75)</i>
<i>Edad (años)</i>	73,12 (67;78)
<i>Peso (Kg)</i>	70 (62;77)
<i>IMC (kg/m²)</i>	26,29 (23;39)
<i>PAS (mmHg)</i>	129 (118;138)
<i>PAD (mmHg)</i>	73 (68;79)
<i>Frecuencia cardiaca (latidos/minuto)</i>	77 (69;83)
<i>Filtrado Glomerular (ml/min)</i>	85 (62;100)
<i>Ritmo sinusal</i>	81 (73,6%)
<i>Mujeres</i>	50 (45,5%)
<i>Hombres</i>	60 (54,5%)
<i>Servicio de Oncología</i>	83 (75,5%)
<i>Servicio de Hematología</i>	27 (24,5%)
<i>Escala ECOG</i>	0→ 44 (40%); 1→ 41 (37,7%); 2→21(19,1%); 3→ 3 (2,7%); 4→ 1(0,9%)

Tabla 2: Características basales de la población a estudio

5.2. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

El 83,4% de los pacientes presentan factores de riesgo cardiovascular. Resalta que, tras la consulta basal al menos 50% presentaba un factor de riesgo cardiovascular (FRCV) mal controlado o un nuevo FRCV. La mayoría presentaba hipertensión arterial (HTA), seguido de Diabetes Mellitus (DM). El 19,1% manifestaba insuficiencia renal.

En relación con los hábitos tóxicos, el 30% eran exfumadores y el 2,7% eran fumadores activos. Solamente el 1% se consideraba alcohólico.

FRCV (N=110)

<i>Al menos un factor de riesgo</i>	83,4%
<i>Nuevo FRCV o FRCV mal controlado</i>	50%
<i>HTA</i>	67 (60,9%)
<i>HTA en tratamiento</i>	45 (40,9%)
<i>HTA de nuevo diagnóstico</i>	9 (8,2%)
<i>HTA mal control</i>	9 (8,2%)
<i>HTA total basal</i>	76 (69,1%)
<i>Dislipemia</i>	48 (43,6%)
<i>DM Total basal</i>	28 (25,5%)
<i>DM de nuevo diagnóstico</i>	5 (4,5%)
<i>Insuficiencia renal</i>	21 (19,1%)
<i>EVP</i>	3 (2,7%)
<i>EPOC</i>	3 (2,7%)
<i>Exfumador</i>	33 (30%)
<i>Fumador activo</i>	3 (2,7%)
<i>Alcohol</i>	1 (0,9%)

Tabla 3: FRCV tras la consulta basal

5.3. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR BASAL

Más de un tercio de los pacientes (33,6%) tenían antecedentes cardiológicos. Destaca la presencia de cardiopatía isquémica en 15 (13,6%) pacientes y la presencia de fibrilación auricular en el 15,5%.

Enfermedad CV previa (N=110)

<i>FEVI <50 %</i>	7 (6,4%)
<i>Cardiopatía Isquémica</i>	15 (13,6%)
<i>Fibrilación Auricular</i>	17 (15,5%)
<i>Otras arritmias</i>	4 (3,6%)
<i>Infarto agudo de miocardio</i>	11 (6%)
<i>Valvulopatías</i>	9 (8,2%)
<i>Prótesis valvular</i>	3 (2,7%)
<i>Miocardiopatías</i>	2 (1,8%)
<i>Enfermedad de 1 vasos</i>	1 (0,9%)
<i>Enfermedad de 2 vasos</i>	2 (1,8%)
<i>Enfermedad de 3 vasos</i>	1 (0,9%)
<i>Revascularización percutánea previa (ACTP)</i>	4 (3,6%)
<i>Takotsubo</i>	1 (0,9%)

Tabla 4: Características basales cardiovasculares

5.4. TRATAMIENTO CV BASAL

El 29,1% de los pacientes estaba en tratamiento CV, estando la mayoría (27,3%) medicados con los fármacos antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII), seguido de los inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina II (IECA). El 15,5% de los pacientes estaba en tratamiento anticoagulante. Entre otros fármacos, destaca la toma de estatinas (30%) y el tratamiento con diuréticos en el 10% de los pacientes.

Tratamiento farmacológico CV (N=110)

<i>AAS</i>	18 (16,4%)
<i>Anticoagulante</i>	17 (15,5%)
<i>Betabloqueante</i>	21 (19,1%)
<i>Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)</i>	26 (23,6%)
<i>Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII)</i>	30 (27,3%)
<i>Antialdosterónicos</i>	3 (2,7%)
<i>Calcioantagonistas</i>	12 (10,9%)
<i>Estatinas</i>	33 (30%)
<i>Diurético</i>	22 (10%)
<i>Digoxina</i>	4 (3,6%)
<i>Antiarrítmicos</i>	2 (1,8%)
<i>Nitratos</i>	2 (1,8%)
<i>Opioides</i>	2 (1,8%)

Tabla 5: Tratamiento CV basal

5.5. NEOPLASIA Y TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSTICO ADMINISTRADO

Los tumores recogidos en la base de datos se agruparon en distintas categorías: colon (colon, recto y sigma), gástrico, ginecológico (endometrio, ovario y útero), leucemia, linfoma (linfoma no hodgkin, linfoma de hodgkin, linfoma de células grandes y otros linfomas), mama, mieloma, páncreas, próstata, pulmón, renal y otros (laringe, sarcoma de Kaposi, tumor vesical, tumor hepático y pseudomixoma peritoneal). Las neoplasias más representadas fueron los tumores de colon (30%) y los linfomas (20,9%).

Según las características del tumor únicamente estaban localizados el 24,5% y tenían ya metástasis el 37,3%. En el 52,7% se realizó cirugía y de estos, el 47,3% de las cirugías fueron con intención curativa.

Tipos de neoplasia (N=110)

<i>Colon</i>	33 (30%)
<i>Gástrico</i>	9 (8,2)
<i>Ginecológico</i>	6 (5,5%)
<i>Leucemia</i>	3 (2,7%)
<i>Linfoma</i>	23 (20,9%)
<i>Mama</i>	9 (8,2%)
<i>Mieloma</i>	1 (0,9%)
<i>Otros</i>	12 (10,9%)
<i>Páncreas</i>	3 (2,7%)
<i>Próstata</i>	1 (0,9%)
<i>Pulmón</i>	4 (3,6%)
<i>Renal</i>	6 (5,5%)

Tabla 6: Tipos de Neoplasias

Características del tumor (N=110)

<i>Localizados</i>	27 (24,5%)
<i>Localmente avanzados</i>	32 (29,1%)
<i>Metástasis</i>	41 (37,3%)
<i>Cirugía</i>	58 (52,7%)
<i>Cirugía con intención curativa</i>	52 (47,3%)

Tabla 6: Características del tumor

En relación con el tratamiento de los procesos tumorales, 78 (70,9%) pacientes recibieron poliquimioterapia respecto a los 28 (25,5%) que fueron tratados con radioterapia. El 62,7% de los pacientes recibieron agentes alquilantes, siendo el más empleado la Ciclofosfamida (24,5%). En el segundo lugar, 60 pacientes recibieron antimetabolitos como Capecitabina (32,7%) en mayor medida.

Características y tipos de fármacos antineoplásico (N=110)

<i>Radioterapia</i>	28 (25,5)
<i>Radioterapia en el tórax</i>	10 (9,1%)
<i>Radioterapia en R. Izquierda</i>	4 (3,6%)
<i>Poliquimioterapia</i>	78 (70,9%)
<i>Agentes Alquilantes</i>	69 (62,7%)
<i>Antimicrotúbulos</i>	41 (37,3%)
<i>Antraciclinas</i>	32 (29,1%)
<i>Antimetabolitos</i>	60 (54,5%)
<i>Anticuerpos monoclonales antiEGFR</i>	5 (4,5%)
<i>Anticuerpo monoclonal antiCD20</i>	19 (17,3%)
<i>Anticuerpo monoclonal antiVEGF</i>	3 (2,7%)
<i>Anticuerpo monoclonal antiHER2</i>	2 (1,8%)
<i>Inhibidor de la topoisomerasa</i>	6 (5,4%)
<i>Inhibidor de las histonas</i>	1 (0,9%)
<i>Inhibidor del proteasoma</i>	1 (0,9%)
<i>Inhibidor de la tirosinquinasa</i>	10 (9,1%)
<i>Corticoides</i>	5 (4,5%)
<i>Retinoide</i>	2 (1,8%)
<i>Tratamiento Hormonal</i>	1 (0,9%)

Tabla 7: Tipos de tratamiento antineoplásico administrado.

En relación con las antraciclinas, 32 (39,1%) pacientes recibieron esta terapia, siendo la dosis media 242 mg/m², con un mínimo de 81 mg/m² y un máximo de 387 mg/m². Según la escala HFA-ICOS de antraciclinas 16 (14,4) pacientes tenían un riesgo alto.

HFA-ICOS Score en los enfermos que recibieron antraciclinas (N=32)

<i>Moderado</i>	14 (12,7%)
<i>Alto</i>	16 (14,5%)
<i>Muy Alto</i>	2 (1,8%)

Tabla 8: HFA-ICOS Score de pacientes tratados con antraciclinas

5.6. BIOMARCADORES CARDIACOS BASALES

Se determinaron tanto la troponina T ultrasensible como el NTproBNP. Hasta el 40% de los pacientes presentaron niveles basales de troponina T ultrasensible (< 14 pg/ml) elevados. Los valores medianos del NTproBNP fueron 244 pg/ml. Mas de la mitad de los enfermos tenían niveles de NTproBNP alterados (53%).

Datos de biomarcadores de laboratorio basales (N=110)

<i>Mediana NTproBNP (RIQ) pg/mL (años)</i>	244 (116,572)
<i>NTproBNP (>450pg/ml), n (%)</i>	58 (53%)
<i>Troponina T (T>14pg/ml), n (%)</i>	42 (40%)

Tabla 9: Características basales de laboratorio

5.7. CARACTERÍSTICAS ECOCARDIOGRÁFICAS BASALES

La mediana de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) fue de 62,5%. Sólo el 3,6% tenían valores de FEVI inferior al 50. La mediana del strain longitudinal global (GLS) se encontraba dentro de la normalidad (-19,5%). La tabla 11 muestra los valores ecocardiográficos más significativos de la población.

Características ecocardiográficas (n=110)

<i>FEVI basal %</i>	62,5 (57,67)
<i>FEVI < 50%</i>	4 (3,6%)
<i>VTDVI basal mL/m²</i>	51,3 (39,59)
<i>VTSVI basal mL/m²</i>	19,7 (14,21)
<i>VAI basal mL/m²</i>	29,3 (19,35)
<i>GLS basal %</i>	-19,5 (-22,-18)

Tabla 10: Características basales ecocardiográficas

5.8. CARACTERÍSTICAS DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA BASAL

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo obtuvo una mediana del 64% y la del ventrículo derecho del 60%. El tiempo T2 presentó una mediana de 56 msec, que está dentro de los valores de la normalidad.

Características de la Resonancia Magnética cardiaca (N=110)

<i>FEVI basal %</i>	64 (58;71)
<i>FEVI <50%</i>	7 (6%)
<i>VTDVI basal mL/m²</i>	75 (61;84)
<i>VTSVI basal mL/m²</i>	28 (19;32)
<i>Masa VI g/m²</i>	62 (51;68)
<i>FEVD %</i>	60 (55;66)
<i>Tiempo T2 septal (msec)</i>	56,5 (52;60)
<i>Tiempo T1 septal (msec)</i>	1022 (993;1063)

Tabla 11: Características basales de la Resonancia Magnética cardiaca

5.9. SEGUIMIENTO

Eventos cardiovasculares y mortalidad

Tras un seguimiento de 5,7 años (1,3;7,2), 65 pacientes fallecieron (59,1%), la mayoría de ellos por causa oncológica (33,6%) y el 1,8% por enfermedad cardiovascular directa. Cuarenta enfermos (36%) desarrollaron eventos cardiovasculares (insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica y/o arritmia cardiaca). La DVTOX sintomática o insuficiencia cardiaca clínica fue la complicación CV mas prevalente (16%). Once pacientes desarrollaron ICC de grado moderado (10%), 5 en grado severo (4,5%), uno en grado muy severo y otro enfermo de grado ligero.

Las arritmias estuvieron presentes en el 12,7% pacientes siendo la fibrilación auricular la más frecuente (8,2%). El 7,2% de los enfermos presentaron un evento coronario, 4 enfermos ingresaron por síndrome coronario agudo precisando revascularización percutánea 4 y uno quirúrgica.

<i>Evento cardiovascular (ICC, arritmias, cardiopatía isquémica)</i>	40 (36%)
<i>CTRCD sintomático</i>	18 (16%)
<i>CTRCD sintomático leve</i>	1 (1%)
<i>CTRCD sintomático moderado</i>	11 (10%)
<i>CTRCD sintomático grave</i>	5 (4,5%)
<i>CTRCD sintomático muy grave</i>	1 (1%)
<i>Arritmias</i>	14 (12,7%)
<i>Cardiopatía isquémica</i>	8 (7,2%)

Tabla 12: Eventos cardiovasculares durante el seguimiento

Biomarcadores y ecocardiografía

Durante las seis primeras visitas un total de 36 (32,7%) pacientes presentaron una elevación de los niveles y durante el seguimiento total, el valor se incrementó a 47(42,7%). De los pacientes que elevan sus valores de troponina durante el tratamiento, 21 presentaron incremento de novo con valores basales normales y 15 desarrollan un aumento significativo (de más del 25% de los valores basales ya aumentados). 8En relación con el NTproBNP, 30 pacientes mostraron su valor alterado durante el tratamiento y tras el seguimiento aumento a 41 (37%).

El estudio ecocardiográfico realizado al grupo total de pacientes manifestó que 56 (50,9%) pacientes desarrollaban una disfunción ventricular relacionada con el tratamiento (DV-RTC) asintomática y durante el seguimiento aumentó a 70 personas (63,6%), siendo la mayoría DV-RTV leves.

Seguimiento: Cambios en biomarcadores y ecocardiografía

<i>Elevación de troponina Tus durante las seis primeras visitas</i>	36 (32,7%)
<i>Elevación de troponina Tus durante el seguimiento total</i>	47 (42,7%)
<i>Positivización de troponina tras el tratamiento</i>	21 (34,4%)
<i>Troponina alterada que >25% durante los 6 primeros ciclos</i>	15 (34,9%)
<i>NTproBNP alterado durante el tratamiento</i>	30 (27,2%)
<i>NT alterado durante el tratamiento y seguimiento</i>	41 (37%)
<i>NTproBNP alterado que >25% durante el tratamiento</i>	23 (21,9%)
<i>DV-RTC durante el tratamiento</i>	56 (50,9%)
<i>DV-RTC durante el tratamiento y seguimiento</i>	70 (63,6%)

Tabla 13: Biomarcadores y características ecográficas durante el seguimiento

5.10. FACTORES PREDICTORES DE EVENTOS CARDIOVASCULARES (ICC, arritmias y/o cardiopatía isquémica). ANÁLISIS UNIVARIANTE

Se realizó un análisis univariante con las variables recogidas tanto epidemiológicas, electrocardiográficas, imagen cardiaca y analíticas para determinar cuales de ellas se comportaban como factores predictivos de eventos cardiovasculares clínicos (insuficiencia cardiaca, arritmias y cardiopatía isquémica) en la población analizada. Tabla 15.

5.10.1. Variables cualitativas

<i>Variable</i>	<i>Eventos CV (variable presente/variable ausente)</i>	<i>P valor</i>
<i>Sexo masculino</i>	26% vs 27%	NS
<i>ECV previa</i>	39,5% vs 29,4%	0,02
<i>FEVI <50%</i>	43% vs 26%	NS
<i>FA previa</i>	47% vs 23%	0,03
<i>CI previo</i>	43% vs 25,5%	NS
<i>Valvulopatía</i>	33% vs 26%	NS
<i>FRCV</i>		
<i>FRCV basal</i>	31,2% vs 0%	0,003
<i>FRCV nuevo diagnóstico o mal control</i>	36,4% vs 16,4%	0,015
<i>HTA total basal</i>	33% vs 12%	0,002
<i>Dislipemia</i>	31% vs 17%	0,08
<i>DM</i>	25% vs 27%	NS
<i>Neoplasia y tratamiento</i>		
<i>Poliquimioterapia</i>	29% vs 19%	NS
<i>Antraciclinas</i>	25% vs 28,4%	NS
<i>Radioterapia torácica</i>	50% vs 24%	0,075
<i>Metástasis</i>	17% vs 32%	NS
<i>Tratamiento cardiovascular</i>		
<i>Tratamiento cardiovascular</i>	31% vs 16%	NS
<i>Betabloqueantes</i>	57% vs 19%	0,001
<i>IECA</i>	35% vs 24%	NS
<i>ARA II</i>	30% vs 25%	NS
<i>Estatinas</i>	36% vs 22%	NS
<i>Antialdosterónicos</i>	67% vs 25,2%	NS
<i>Calcioantagonistas</i>	25% vs 27%	NS
<i>Diuréticos</i>	14% vs 30%	NS
<i>Anticoagulante</i>	41% vs 24%	NS
<i>Bioquímica</i>		
<i>Troponina basal alterada</i>	35% vs 21%	0,08
<i>Incremento de troponina en tratamiento</i>	36% vs 22%	0,08
<i>Incremento de troponina en seguimiento total</i>	36,2% vs 19%	0,036
<i>NTproBNP basal alterado</i>	27,6% vs 25%	NS
<i>Incremento significativo de NTproBNP en tratamiento</i>	23,3% vs 28%	NS
<i>Incremento de NTproBNP significativo en seguimiento total</i>	30% vs 25%	NS

Tabla 14: Análisis univariante variables cualitativas

Los pacientes con ECV previa presentaron más eventos cardiovasculares que aquellos sin antecedentes cardiovasculares (39,5% vs 29,4%, $p=0,05$). Casi la mitad de los pacientes con FA previa presentaron complicaciones cardiovasculares (47% vs 23% $p=0,03$). En cuanto a los FRCV, destaca que un 31,2% de los pacientes con FRCV desarrollan eventos cardiovasculares mientras que ningún paciente sin FRCV los desarrolla. Asimismo, la presencia de FRCV nuevo o mal controlado incrementan significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares (36% vs 16%, $p=0,015$). Respecto al tratamiento cardiovascular, no presenta relación estadística y el único que fármaco que se asocia a los eventos cardiovasculares fueron los betabloqueantes.

En relación con los biomarcadores cardíacos, aquellos pacientes con valores de troponina basales alterados presentaron más eventos en relación con los enfermos con valores en rango de normalidad (35% vs 21%) aunque no se alcanzó la significación estadística. Además, los enfermos con un incremento significativo de los niveles de troponina durante el seguimiento desarrollaron de forma significativa más complicaciones clínicas (36,2% vs 19%, $p:0,036$). Por otro lado, ni los valores de NTproBNP basales ni su elevación durante el seguimiento se asoció a un mayor riesgo de eventos.

5.10.2. Variables cuantitativas

La tabla 16 recoge el análisis univariante realizado con las variables cuantitativas. Ninguna de las variables demográficas o de laboratorio analizadas obtuvo significación estadística

Respecto a las características ecocardiográficas, aquellos pacientes con eventos cardiovasculares tenían volúmenes telediastólicos y telesistólicos del ventrículo izquierdo significativamente mayores respecto a los pacientes sin complicaciones. Aunque el valor de la FEVI y del GLS fue menor en los enfermos con eventos, sin embargo, estas diferencias no fueron significativas en nuestra muestra. En cuanto a la RMc, los pacientes con complicaciones CV clínicas tenían FEVI significativamente menores y volúmenes ventriculares significativamente mayores respecto a los enfermos sin CT clínica.

<i>Variable</i>	<i>Eventos CV</i>	<i>P valor</i>
<i>Características demográficas y de laboratorio</i>		
<i>Edad (años)</i>	75 (10) vs 72 (11)	NS
<i>Peso (kg)</i>	72 (12) vs 70 (18)	NS
<i>Talla</i>	1,61 (0,12) vs 1,63 (0,10)	NS
<i>IMC</i>	26,85 (3,2) vs 25 (6,2)	NS
<i>Troponina T (ng/ml) basal</i>	14,3 (11) vs 11,9 (7)	NS
<i>NTproBNP (pg/ml) basal</i>	253 (638) vs 231,8 (491)	NS
<i>Hb (g/dl)</i>	13,5 (3,2) vs 12,8 (2,9)	NS
<i>LDL</i>	123,5 (46,5) vs 111 (42)	NS
<i>HDL</i>	48 (17,5) vs 49 (22)	NS
<i>Colesterol Total</i>	185 (56) vs 188 (51)	NS
<i>HbA1c</i>	5,5 (0,7) vs 5,5 (0,5)	NS
<i>Creatinina</i>	0,8 (0,29) vs 0,78 (0,37)	NS
<i>Características ecocardiográficas basales</i>		
<i>FEVI basal ETT</i>	60,5 (16,8) vs 63 (9,3)	NS
<i>GLS basal ETT</i>	-18,5 (5) vs -20 (4)	NS
<i>VTDVI</i>	58,7 (21) vs 47,5 (18,7)	0,008
<i>VTSVI</i>	21,6 (14) vs 17,7 (7)	0,013
<i>VAI</i>	30,5 (27,3) vs 25,9 (13,8)	NS
<i>TASPE</i>	23 (8) vs 22 (6)	NS
<i>S'</i>	12 (2,80) vs 13 (3,55)	NS
<i>Características de la RMc basal</i>		
<i>FEVI basal Rmc</i>	61 (13) vs 66 (12)	0,008
<i>VTDVI basal</i>	80,7 (31) vs 70,5 (18,8)	0,034
<i>VTSVI basal</i>	31 (23) vs 22,8 (9)	0,01
<i>Tiempo T1 nativo</i>	1023 (113) vs 1015 (63)	NS
<i>GLS</i>	-20 (7,16) vs -22 (5,6)	NS
<i>FEVD (%)</i>	58,5 (9) vs 61 (11)	NS
<i>Tiempo T2 basal (ms)</i>	56 (5,8) vs 55 (9)	NS
<i>T2 tras 2QTpia</i>	58 (8) vs 60 (10,8)	NS

Tabla 15: Análisis univariante variables cuantitativas

5.10.3. Análisis de Supervivencia

a. Enfermedades cardiovasculares previa

Se realizó un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. La incidencia cruda de ECV fue significativamente mayor en los enfermos con ECV previa: 39% vs. 19.4% (Log Rank: 7.23; $p=0,007$). El tiempo medio al evento cardiaco fue significativamente menor en el grupo de pacientes con ECV previa: 62 días (IC del 95% [47;77]). Por el contrario, el conjunto de enfermos sin ECV presentó un tiempo medio de recidiva de 82.35 días (IC del 95% [73;91]). *Figura 2*

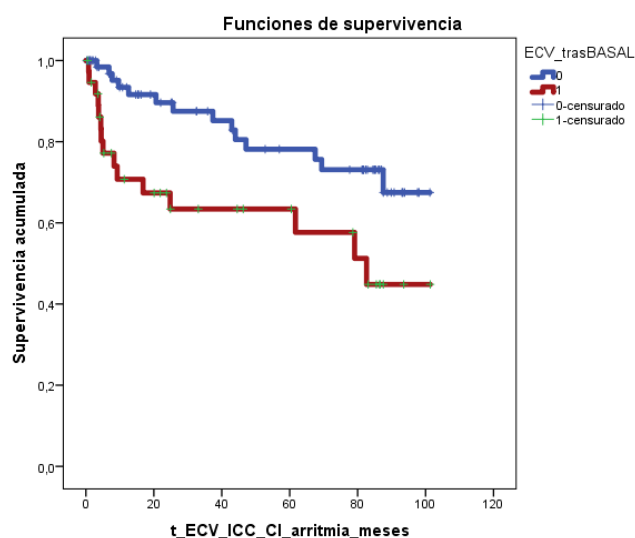


Figura 2: Curva de Supervivencia en relación con ECV previa

b. FRCV basales

La incidencia cruda de ECV fue significativamente mayor en los enfermos con ECV previa: 31% vs. 10% (Log Rank: 4.07; $p=0,044$). *Figura 3*

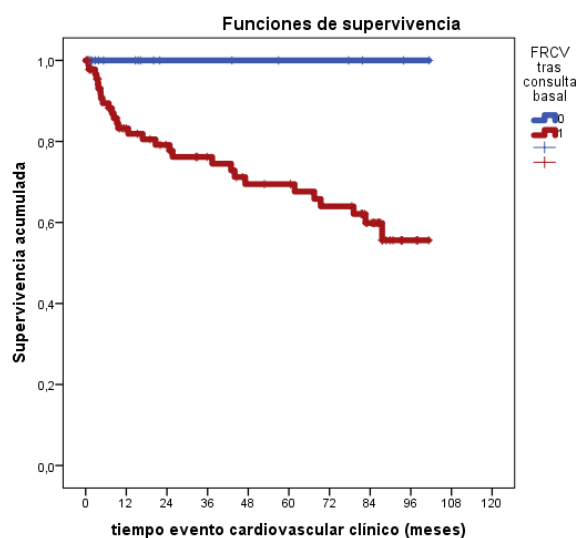


Figura 3: Curva de supervivencia en relación con los FRCV

c. Troponina basal alterada

La incidencia cruda de eventos cardiovasculares fue significativamente mayor en los enfermos con valores de troponina basal alterada: 34% vs. 21% (Log Rank: 4.64; $p=0,0031$). De esta forma, el tiempo medio a la complicación cardiovascular fue significativamente menor en el grupo de pacientes con elevación de troponina antes del inicio del TOH: 61 días (IC del 95% [48;74]). Por el contrario, el conjunto de enfermos con valores de troponina menores presentó un tiempo medio de recidiva inferior de 81 días (IC del 95% [72;90]). *Figura 4*

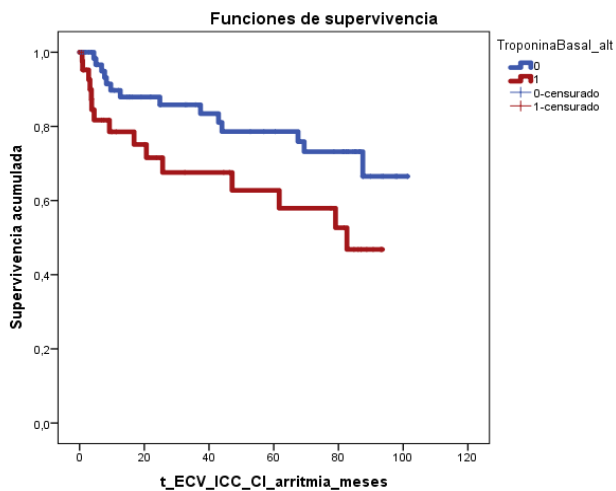


Figura 4: Curva de supervivencia en relación con los valores de Troponina basal

5.11. FACTORES PREDICTORES BASALES DE EVENTOS CARDIOVASCULARES CLINICOS (ICC, ARRITMIAS Y/O CARDIOPATÍA ISQUÉMICA). ANÁLISIS MULTIVARIANTE

<i>Variables</i>	<i>HR</i>	<i>95,0 % CI para Exp (B)</i>		<i>Sig</i>
		<i>Inferior</i>	<i>Superior</i>	
<i>Edad</i>	1,095	1,004	1,195	0,04
<i>Género</i>	0,768	0,243	2,435	0,654
<i>FRCV basales</i>	540558,337	0,000		0,977
<i>Antecedentes CV</i>	2,805	1,029	7,647	0,044
<i>Tratamiento CV</i>	0,756	0,210	2,726	0,670
<i>Antraciclina</i>	1,877	0,650	5,422	0,245
<i>Radioterapia torácica</i>	3,765	0,623	22,751	0,149
<i>Troponina basal alterada</i>	3,061	1,091	8,584	0,034
<i>GLS basal</i>	1,257	1,029	1,537	0,025
<i>FEVI BASAL</i>	0,921	0,858	0,989	0,023

Tabla 16: Análisis multivariante de los factores predilectores basales de eventos cardiovasculares

Con la finalidad de conocer las variables que se comportaban como predictoras independientes de eventos CV en el seguimiento, se realizó un análisis multivariante (regresión de Cox). En él se incluyeron las variables que habían alcanzado la significación estadística en el análisis univariante y aquellas otras con asociación conocida por la literatura científica con las complicaciones cardiovasculares.

Tanto la ECV basal y los valores de troponina alterados antes de iniciar el TOH se manifestaron como predictores independientes de eventos cardiovasculares en el seguimiento anual. Además, la edad, la deformidad miocárdica (GLS) y la FEVI se comportaron como factores predictores independientes de cardiotoxicidad clínica en el grupo de ancianos analizado.



DISCVSIÓN

6. DISCUSIÓN

Las enfermedades cardiovasculares y el cáncer están íntimamente relacionadas, comparten factores de riesgo comunes y afectan a un número creciente de pacientes ancianos, en muchas ocasiones, de forma concomitante. Por sus características particulares, estos enfermos son más complejos, con frecuencia están polimedicados, tienen mayor comorbilidad y un riesgo aumentado de desarrollar toxicidad asociada al TOH¹⁵, que complica el propio proceso neoplásico, puede condicionar la continuidad del TOH e incrementa significativamente la morbimortalidad de esta población.

El Proyecto CARTIER es un estudio multidisciplinar, ambicioso, unicéntrico, desarrollado en el Complejo Universitario de Salamanca en el que se realizó una monitorización cardiovascular intensiva en ancianos con cáncer bajo terapia antineoplásica. En nuestro TFG presentamos los resultados de un subestudio de este Proyecto centrándonos en analizar las complicaciones cardiovasculares clínicas y su relación con la reserva cardiovascular de estos enfermos.

Antes de iniciar el TOH en pacientes, como se refleja en las Guías de Cardio-Oncología del 2022 es imperativo realizar una evaluación detallada de su reserva cardiovascular, más aún cuando se trata a una población ya de riesgo sólo por tener una edad avanzada. La reserva cardiovascular, definida como la capacidad del corazón para tolerar estrés hemodinámico adicional, se ve comprometida con la edad por cambios fisiopatológicos como la rigidez arterial incrementada, la hipertrofia ventricular y la reducción de la capacidad de respuesta al ejercicio. Estos cambios, junto con la prevalencia elevada de comorbilidades como hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad arterial coronaria, predisponen a los pacientes mayores a una mayor susceptibilidad a la cardiotoxicidad inducida por el TOH.^{9,10} Para mitigar estos riesgos, es crucial realizar una evaluación basal que incluya evaluación clínica, determinación de biomarcadores y pruebas de imagen cardiaca, con objeto de identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares, facilitando así la personalización del régimen terapéutico oncológico y la implementación de estrategias cardioprotectoras adecuadas.⁶ El análisis de la reserva cardiovascular de nuestra población reveló que más del 83% de los enfermos tenían algún FRCV y que, aún más relevante, la mitad de ellos o tenían un mal control de los FRCV o fueron diagnosticados de un nuevo FRCV. El 61% eran hipertensos, más del 40% dislipémicos y uno de cada

cuatro sufrían DM. Además, identificamos que ya, antes de iniciar el TOH, más del 33% tenían enfermedad cardiovascular previa, 15 de ellos cardiopatía isquémica y 17 fibrilación auricular. En cuanto a los biomarcadores cardiacos, un número muy significativo de pacientes basalmente presentaban valores elevados de troponina (40%) y en más de la mitad, los valores de NTproBNP estaban incrementados. En cuanto a los resultados de las pruebas de imagen, 7 enfermos ya tenían disfunción sistólica basalmente (FEVI<50%), y en tres de ellos la disfunción ya era grave (FEVI<40%) en el estudio de la RMc. Todos estos hallazgos confirman el alto riesgo de desarrollar complicaciones CV en nuestra población, incluso antes de iniciar la TOH. Este alto riesgo se refleja con el uso del score de riesgo ICOS-HFA en el subgrupo de enfermos tratado con antraciclinas, donde ningún paciente tenía bajo riesgo y más del 50% fue catalogado como de un riesgo alto o muy alto.^{17,18}

En segundo lugar, el presente estudio ha objetivado, por primera vez de forma prospectiva en un grupo de pacientes ancianos con cáncer, la elevada tasa de eventos cardiovasculares clínicos en esta población de alto riesgo. Tras un seguimiento amplio, con una mediana de 5,7 años, 59% de los pacientes fallecieron, estando la mayoría relacionada con el propio proceso onco-hematológico y dos muertes de causa cardiovascular directa. Más de un 30% de los enfermos presentó un evento cardiovascular clínico (insuficiencia cardíaca sintomática, cardiopatía isquémica y/o arritmias). Al analizar el subgrupo de pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática (DV-RTC sintomática; 16%), excepto un enfermo que fue de grado ligero, en el resto se precisó ajuste del tratamiento farmacológico (17 pacientes) y 6 de ellos requirieron hospitalización. En cuanto a las arritmias, se registraron en 14 enfermos y el 7% tuvo un evento coronario en el seguimiento. Estos eventos cardiovasculares se justificarían tanto por la cardiotoxicidad asociada al TOH potencialmente cardiotóxico, y por la propia neoplasia y las comorbilidades del enfermo.^{19,20} Además, esta elevada tasa de eventos cardiovasculares, pone nuevamente de manifiesto, el alto riesgo de desarrollar cardiotoxicidad en esta población a pesar de su heterogeneidad en el tipo de neoplasias y TOH incluidos, y resalta la importancia de monitorizar cardiovascularmente durante y tras la terapia onco-hematológica para identificar y tratar de forma precoz cualquier tipo de cardiotoxicidad, establecer estrategias de cardioprotección y de protocolizar el trabajo multidisciplinar que englobe a todos los profesionales que tratan al paciente con cáncer

(oncólogos, hematólogos, oncólogos radioterápicos, cardiólogos, médicos de atención primaria, farmacéuticos, etc...)⁶.

En tercer lugar, el presente TFG identifica las características basales que se comportaron con factores de riesgo predictores independientes de desarrollar cardiotoxicidad clínica. Así, la edad, el antecedente de ECV, valores alterados de troponina basal ($>14\text{pg/ml}$), la deformidad miocárdica o strain longitudinal global por ecocardiografía y la fracción de eyección fueron en nuestra población predictores de eventos cardiovasculares en el seguimiento. Existe evidencia de que estas variables incrementan el riesgo de cardiotoxicidad en la población general, pero, por primera vez, hasta donde los autores tienen conocimiento, se identifica el valor pronóstico de las mismas en la predicción de eventos clínicos en una población particular y heterogénea como la de nuestro estudio, pacientes de edad avanzada con diferentes procesos oncohematológicos.

Las principales limitaciones de nuestro estudio son el reducido tamaño muestral que podría afectar a la potencia estadística y la heterogeneidad de los procesos oncohematológicos y el TOH recibido, son embargo, nuestra población refleja la realidad de la práctica clínica diaria, siendo nuestro objetivo conocer la incidencia de complicaciones cardiovasculares en esta población anciana con independencia del tipo de tumor y/o del TOH. Como consecuencia, no se ha podido realizar un análisis por subgrupo de tipo de tumor ni por el TOH por su limitación estadística asociada. Por otro lado, como ya se ha señalado, los eventos cardiovasculares objetivados no pueden ser atribuidos totalmente a la cardiotoxicidad del TOH, sino que hay que considerar una situación más compleja, con alto riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares independientemente del cáncer y del TOH recibido (alta prevalencia de FRCV, ECV basal y comorbilidades asociadas).



CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. El paciente anciano, con edad igual o superior a los 65 años, y con cáncer tiene una reserva cardiovascular reducida, con muy alta frecuencia de factores de riesgo cardiovascular (86%) y la elevada prevalencia de enfermedad cardiovascular basal antes del inicio del TOH (33,6%).
2. Los pacientes mayores con cáncer tratados con TOH mayor desarrollan con frecuencia eventos cardiovasculares clínicos durante el seguimiento (36%), siendo el mayoritario la insuficiencia cardiaca sintomática.
3. La edad, la enfermedad cardiovascular previa, valores séricos alterados basalmente de troponina T ultrasensible ($>14\text{pg/ml}$), la deformidad miocárdica o strain longitudinal global por ecocardiografía basal y la fracción de eyección antes del inicio del TOH son en nuestra población del estudio CARTIER predictores independientes de eventos cardiovasculares clínicos en el seguimiento.



BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Seom.org. [citado el 30 de abril de 2024]. Disponible en: https://seom.org/images/publicaciones/informes-seom-de-evaluacion-de-farmacos/LAS_CIFRAS_2024.pdf
2. Truong J, Yan AT, Cramarossa G, Chan KKW. Cardiotoxicidad inducida por quimioterapia: detección, prevención y tratamiento. *Can J Cardiol* [Internet]. 2014;30(8):869–78. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2014.04.029>
3. Karanasiou G, Koumakis L, Sfakianakis S, Manikis G, Kalliatakis G, Antoniadis A, et al. CARDIOCARE: Una plataforma integrada para el manejo de pacientes ancianos con múltiples enfermedades y toxicidad cardíaca inducida por el tratamiento del cáncer de mama. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc* [Internet]. 2023;2023:1–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1109/EMBC40787.2023.10340747>
4. Zamorano JL, Gottfridsson C, Asteggiano R, Atar D, Badimon L, Bax JJ, et al. The cancer patient and cardiology. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2020 [citado el 8 de febrero de 2024];22(12):2290–309. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.1985>
5. Mena Sebastiá E, Tirapu Sola L, Villanueva Vázquez R, Losa Gaspà F, Freixa-Pamias R. Cáncer, tratamiento onco-hematológico y toxicidad cardiovascular. *Hipertens Riesgo Vasc* [Internet]. 2021 [citado el 9 de julio de 2024];38(2):72–82. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32978077/>
6. Secardiología. Guía ESC 2022 sobre cardio-oncología desarrollada en colaboración con la European Hematology Association (EHA), la European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) y la International Cardio-Oncology Society (IC-OS) [Internet]. Sociedad Española de Cardiología. [citado el 8 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://secardiologia.es/publicaciones/catalogo/guias/14309-guia-esc-2022-cardio-oncologia>
7. Mitchell JD, Laurie M, Xia Q, Dreyfus B, Jain N, Jain A, et al. Risk profiles and incidence of cardiovascular events across different cancer types. *ESMO Open* [Internet]. 2023;8(6):101830. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.101830>

8. Hua Y, Zou Y, Guan M, Yuan H-Y, Zhou Y, Liu F. Predictive model of chemotherapy-related toxicity in elderly Chinese cancer patients. *Front Pharmacol* [Internet]. 2023;14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2023.1158421>
9. Madonna R. Multi-target drugs for blood cancer in the elderly: Implications of damage and repair in the cardiovascular toxicity. *Front Physiol* [Internet]. 2021 [citado el 12 de abril de 2024];12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2021.792751>
10. Toribio-García I, Olivares-Hernández A, Miramontes-González JP, Domínguez LP, Martín García A, Eiros Bachiller R, et al. Cardiotoxicity secondary to immune checkpoint inhibitors in the elderly: Safety in real-world data. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023 [citado el 17 de abril de 2024];15(17):4293. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers15174293>
11. Screever EM, Meijers WC, Moslehi JJ. Age-related considerations in cardio-Oncology. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* [Internet]. 2021;26(2):103–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/1074248420968689>
12. Suto H, Suto M, Inui Y, Okamura A. Late-onset doxorubicin-induced congestive heart failure in an elderly cancer survivor: A case report. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2023;10:1124276. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2023.1124276>
13. Crocetto F, Ferro M, Buonerba C, Bardi L, Dolce P, Scafuri L, et al. Comparing cardiovascular adverse events in cancer patients: A meta-analysis of combination therapy with angiogenesis inhibitors and immune checkpoint inhibitors versus angiogenesis inhibitors alone. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2023;188(104059):104059. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2023.104059>
14. Wickramasinghe CD, Nguyen K-L, Watson KE, Vorobiof G, Yang EH. Concepts in cardio-oncology: Definitions, mechanisms, diagnosis and treatment strategies of cancer therapy-induced cardiotoxicity. *Future Oncol* [Internet]. 2016;12(6):855–70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2217/fon.15.349>
15. Ioffe D, Bhatia-Patel SC, Gandhi S, Hamad EA, Dotan E. Cardiovascular concerns, cancer treatment, and biological and chronological aging in cancer. *JACC CardioOncol* [Internet]. 2024 [citado el 23 de junio de 2024];6(2):143–58. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38774000/>

16. Roy S, Lakritz S, Schreiber AR, Kuna EM, Bradley CJ, Kondapalli L, et al. Major cardiovascular adverse events in older adults with early-stage triple-negative breast cancer treated with adjuvant taxane + anthracycline versus taxane-based chemotherapy regimens: A SEER-medicare study. *Eur J Cancer* [Internet]. 2024 [citado el 23 de junio de 2024];196(113426):113426. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38000217/>
17. Crocetto F, Ferro M, Buonerba C, Bardi L, Dolce P, Scafuri L, et al. Comparing cardiovascular adverse events in cancer patients: A meta-analysis of combination therapy with angiogenesis inhibitors and immune checkpoint inhibitors versus angiogenesis inhibitors alone. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2023;188(104059):104059. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2023.104059>
18. Lee C-H, Zhang J-F, Yuan KS-P, Wu ATH, Wu S-Y. Risk of cardiotoxicity induced by adjuvant anthracycline-based chemotherapy and radiotherapy in young and old Asian women with breast cancer. *Strahlenther Onkol* [Internet]. 2019 [citado el 23 de junio 2024];195(7):629–39. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30690687/>
19. Ioffe D, Bhatia-Patel SC, Gandhi S, Hamad EA, Dotan E. Cardiovascular concerns, cancer treatment, and biological and chronological aging in cancer. *JACC CardioOncol* [Internet]. 2024 [citado el 26 de junio de 2024];6(2):143–58. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38774000/>
20. Roy S, Lakritz S, Schreiber AR, Kuna EM, Bradley CJ, Kondapalli L, et al. Major cardiovascular adverse events in older adults with early-stage triple-negative breast cancer treated with adjuvant taxane + anthracycline versus taxane-based chemotherapy regimens: A SEER-medicare study. *Eur J Cancer* [Internet]. 2024;196(113426):113426. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2023.113426>



ANEXO

COMPROMISO DE RESPONSABILIDAD DE TRATAMIENTO DE DATOS

Dra. Ana Martín García. Servicio de Cardiología. Profesora Asociada del Departamento de Medicina. USAL.

Director /tutor del TFG titulado: ANÁLISIS DE LOS EVENTOS CARDIOVASCULARES CLÍNICOS EN EL PACIENTE ANCIANO CON CÁNCER TRATADO CON FÁRMACOS ANTITUMORALES

Cotutor: Dr. Agustín Carlos Martín García. Servicio de Cardiología. Profesor Asociado del Departamento de Fisiología y Farmacología. USAL

Alumno autor del trabajo: Virginia Santamaría del Cano

Declara que el tratamiento de los datos que se incluirán en el presente trabajo serán responsabilidad última del Director/tutor del trabajo.

Atentamente,

Dr. Ana Martín García

**MARTIN
GARCIA ANA
- 70879931A**

Firmado digitalmente por MARTIN
GARCIA ANA - 70879931A
Nombre de reconocimiento (DN):
c=ES,
serialNumber=IDCES-70879931A,
givenName=ANA, sn=MARTIN
GARCIA, cn=MARTIN GARCIA ANA -
70879931A
Fecha: 2024.01.19 17:28:24 +01'00'

En Salamanca, a 15 de Enero de 2024

