

Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular, lesión de órgano diana y enfermedad cardiovascular subclínica y sintomática en una cohorte nacional de pacientes con leucemia mieloide crónica

Prevalence of cardiovascular risk factors, target organ damage, and subclinical and symptomatic cardiovascular disease in a national population of patients with chronic myeloid leukemia

Ricardo Roa-Chamorro^{1,*}, José M. Puerta-Puerta², Lucía Torres-Quintero³, Pablo González-Bustos¹, Fernando Jaén-Águila¹ y Juan D. Mediavilla-García¹

¹Departamento de Medicina Interna, Unidad de Riesgo Vascular; ²Departamento de Hematología; ³Departamento de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

Resumen

Introducción: Los inhibidores de la tirosina cinasa (ITC) han mejorado el pronóstico de la leucemia mieloide crónica (LMC). Sin embargo, los ITC se han relacionado con un incremento en los eventos cardiovasculares que se producen fundamentalmente en pacientes que ya presentaban factores de riesgo cardiovascular (FRCV). **Material y métodos:** Estudio observacional, descriptivo y transversal de pacientes con LMC en tratamiento con ITC. Se estudió la prevalencia de FRCV, lesión de órgano diana y enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) subclínica y sintomática. **Resultados:** Se reclutaron 73 pacientes. El 63,01% eran varones con una mediana de edad de 56 años (intervalo intercuartílico [IQR]: 45-67,50). El 47,95% presentó hipertensión arterial (HTA), el 17,33% diabetes mellitus, el 40,79% dislipidemia, el 50,68% sobrepeso, el 26,03% obesidad y el 21,92% eran fumadores. El 19,20% presentaron microalbuminuria, el 8,20% hipertrofia ventricular izquierda y el 19,18% enfermedad renal crónica. El 32,90% tuvieron valores elevados de proteína C reactiva ultrasensible y el 26% valores de velocidad onda de pulso elevados. Un 11,07% tuvieron ECVA. Los pacientes tratados con nilotinib tuvieron mayor prevalencia de dislipidemia, tabaquismo, enfermedad arterial periférica y ECVA. **Conclusiones:** La prevalencia de FRCV es mayor a la descrita en población general española. Los pacientes tratados con nilotinib presentaron mayor prevalencia de HTA no controlada, dislipidemia, tabaquismo, enfermedad arterial periférica y ECVA establecida que los pacientes tratados con imatinib y dasatinib.

Palabras clave: Leucemia mieloide crónica. Inhibidores de la tirosina cinasa. Enfermedad cardiovascular.

Abstract

Introduction: Treatment of chronic myeloid leukemia (CML) with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) has improved the life expectancy of these patients. However, TKIs have been related to an increase in cardiovascular events. These occur especially in patients who already had cardiovascular risk factors (CVRF). **Material and methods:** An observational cross-sectional study of patients with CML under treatment with TKI was conducted. The prevalence of CVRF, target organ damage and subclinical and symptomatic atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) was studied. **Results:** 73 patients were included.

Correspondencia:

*Ricardo Roa Chamorro
Email: ricardoroa@gmail.com

Fecha de recepción: 02-02-2022
Fecha de aceptación: 30-03-2022
DOI: 10.24875/SANGRE.22000002

Disponible en internet: 16-06-2022
Sangre. 2022;41(1):3-10
www.revistasangre.com

0036-4355 / © 2022 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

63.01% were male. The median age was 56 years (IQR 45 – 67,50). 47.95% had high blood pressure, 17.33% diabetes mellitus, 40.79% dyslipidemia, 50.68% overweight, 26.03 obesity and 21.92% were smokers. 19.20% presented microalbuminuria, 8.20% left ventricular hypertrophy and 19.18% chronic kidney disease. 32.90% had high values of hsCRP and 26% high values of pulse wave velocity. 11.07% had ASCVD. Patients treated with nilotinib had a higher prevalence of dyslipidemia, smoking, peripheral arterial disease, and ASCVD. **Conclusions:** The prevalence of CVRF was higher than that described in the general Spanish population. Patients treated with nilotinib had a higher prevalence of uncontrolled hypertension, dyslipidemia, smoking, peripheral arterial disease, and established atherosclerotic cardiovascular disease than patients treated with imatinib and dasatinib.

Keywords: Chronic myeloid leukemia. Tyrosin kinase inhibitors. Cardiovascular disease.

Introducción

La leucemia mieloide crónica (LMC) experimentó una revolución tras la introducción de los inhibidores de la tirosina cinasa (ITC) BCR-ABL1 en 2001¹⁻³. Actualmente, el pronóstico de estos pacientes es similar al de población general, de su misma edad y sexo⁴.

El incremento en la esperanza de vida se ha visto acompañado de un aumento de incidencia de enfermedad cardiovascular (ECV), suma de dos factores: la presencia previa de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y los efectos secundarios los ITC⁵⁻⁷. Esto es debido a que estos fármacos no producen una inhibición selectiva de la tirosina cinasa BCR-ABL1, sino que actúan también sobre otras tirosina cinasas que participan en la fisiología cardiovascular. Estas incluyen al receptor del factor de crecimiento endotelial vascular 1 a 3, TIE-2, receptor alfa y beta derivado del crecimiento de plaquetas, y receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 1 a 4, entre otras^{8,9}.

De esta manera, cada ITC produce unos efectos cardiovasculares específicos. Imatinib¹⁰ y bosutinib¹¹ presentan un perfil cardiovascular neutro. Dasatinib¹² se ha relacionado con derrame pleural y pericárdico, así como con hipertensión pulmonar. Nilotinib favorece el desarrollo de dislipidemia y enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), especialmente enfermedad arterial periférica (EAP)¹³. Existe un aumento de incidencia de hipertensión arterial (HTA), ECVA y enfermedad tromboembólica en los pacientes tratados con ponatinib¹⁴.

La mayoría de los eventos cardiovasculares se desarrollan en pacientes que ya presentaban FRCV. Por este motivo, la evaluación cardiovascular previa al inicio del tratamiento con ITC se hace necesaria para disminuir la probabilidad de desarrollar eventos cardiovasculares¹³. Sin embargo, el diagnóstico de FRCV se hace muchas veces insuficiente, ya que podemos omitir estados preclínicos de ECV. Debemos entender que existe un continuo desde la presencia de FRCV hasta el desarrollo de ECV, y que puede diagnosticarse de

forma preclínica para evitar el desarrollo de complicaciones. La arteriosclerosis es un proceso inflamatorio patológico y progresivo que sucede a lo largo de años, favorecido por los diferentes FRCV. En los estadios iniciales puede pasar desapercibida (la ECVA subclínica), pero a largo plazo produce la mayoría de los casos de cardiopatía isquémica, ictus isquémico y arteriopatía, tanto aórtica como periférica¹⁵⁻¹⁷. La lesión de órgano diana (LOD) se define como los cambios estructurales o funcionales en las arterias u órganos terminales (corazón, vasos sanguíneos, cerebro, ojos y riñón) causados por los FRCV, como pueden ser la hipertensión o la diabetes mellitus. Es un marcador de ECV preclínica o asintomática e indican un mayor riesgo de desarrollar ECV. Algunos tipos de LOD, especialmente en estadios iniciales, son reversibles¹⁸.

La LOD y la ECVA subclínica son conceptos ampliamente conocidos y utilizados en población general en el diagnóstico y control de la ECV. Nos ayudan a valorar el riesgo real de desarrollar una complicación cardiovascular y son modificadores del RCV. Sin embargo, hasta ahora no han sido usados de forma sistemática en pacientes con enfermedades neoplásicas. La cardio-onco-hematología, una nueva especialidad relativamente joven, se ha centrado especialmente en el daño producido en el corazón por los agentes quimioterápicos, inmunomoduladores y nuevas terapias dirigidas. Sin embargo, hasta el momento no se ha prestado especial atención al daño orgánico producido por los FRCV y estos tratamientos¹⁹. Se desconoce la frecuencia de FRCV, LOD, ECVA subclínica y sintomática en población con LMC en España. Presentamos, bajo nuestro conocimiento, el primer trabajo donde se analiza su frecuencia en una cohorte de pacientes con LMC en tratamiento con ITC en España.

Material y métodos

Estudio observacional, descriptivo y transversal de pacientes diagnosticados de LMC en tratamiento activo

con ITC correspondientes al área sanitaria del Hospital Virgen de las Nieves de Granada. Se recogieron los datos entre mayo de 2018 y mayo de 2019. De los 74 pacientes diagnosticados de LMC, 73 aceptaron participar en el estudio. La prescripción de los ITC por el hematólogo, previa a la valoración en la consulta de RCV, se hizo siguiendo la práctica habitual con base en los siguientes criterios: en pacientes de edad avanzada o pacientes con una esperanza de vida corta, pacientes pluripatológicos o muy polimedicados, la primera elección para los ITC fue imatinib. En pacientes jóvenes o con grandes deseos de interrumpir el tratamiento en el futuro, la primera opción fue un ITC de segunda generación. La elección entre un ITC de segunda generación u otro en primera línea se basó en las comorbilidades del paciente. Se evitó el uso de nilotinib en pacientes con eventos CV establecidos o múltiples FRCV. Dasatinib se evitó en pacientes con antecedentes de derrame pleural o retención manifiesta de líquidos. Hasta la fecha, el uso de bosutinib en primera línea para la LMC en España no estaba autorizado.

La información sobre la prevalencia de FRCV clásicos y ECV antes de iniciar el tratamiento con ITC se realizó revisando la historia clínica del paciente, mientras que los datos sobre FRCV y ECV en el momento del estudio fueron recogidos y analizados directamente por el investigador principal durante la valoración del paciente.

El diagnóstico de ECVA subclínica se basó en la medición de valores basales de proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) (valores patológicos > 5 µg/l) y velocidad onda de pulso (VOP) superior a los valores correspondientes por edad y sexo (en la medida indirecta de la VOP se utilizó el sistema validado Mobil-O-Graph). La LOD se definió de la siguiente manera: hipertrofia ventricular izquierda (HVI) según criterios electrocardiográficos de Sokolow-Lyon y Cornell (suma del voltaje de onda R en V5-V6 + onda S en V1 > 35 mm) o el criterio de voltaje de Cornell (suma de onda R en aVL+ onda S en V3 > 20 mm en mujeres o > 28 mm en varones); lesión renal definida como micro-albuminuria (dos mediciones de orina fresca con índice albúmina/creatinina entre 30 y 300 mg/g) o filtrado glomerular medido por fórmula CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) con valores entre 45 y 60 ml/min/1,73 m². La presión arterial se midió en consulta según las recomendaciones de la última guía de HTA²⁰ con el dispositivo Omron M3 IT-HEM7131U-E²¹ y mediante la realización de monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA) utilizando el sistema

oscilométrico modelo SpaceLabs 90207 (SpaceLabs Inc, EE.UU.)²², que también sirvió para el diagnóstico de HTA enmascarada, de bata blanca y para conocer el control de presión arterial.

Este estudio fue autorizado por el Comité Ético Asistencial de la Provincia de Granada (código 5c07f325e14f4a852ee4d0047025daf9baaa41c7).

Resultados

La mediana de edad de los pacientes fue 56 años (intervalo intercuartílico [IQR]: 45-67,50). El 63,01% fueron varones. Treinta y nueve pacientes fueron tratados en primera línea con imatinib 400 mg una dosis diaria, 24 con nilotinib 300 mg dos veces al día y 10 con dasatinib 100 mg diarios. Dieciséis pacientes requirieron cambio a una segunda línea de tratamiento (nueve nilotinib 300 mg dos veces al día o 400 mg dos veces al día, siete dasatinib) y uno a tercera línea con dasatinib. La duración del tratamiento tuvo una mediana de 60 meses (IQR: 32-116,50), con mayor duración para los pacientes tratados con imatinib (mediana: 94 meses; IQR: 32-94) que para nilotinib (mediana: 47 meses; IQR: 18-62,50) y dasatinib (mediana: 33,50 meses; IQR: 19,50-49,00). La prevalencia de los FRCV antes de comenzar el tratamiento con ITC y en el momento de la evaluación se recoge en la **tabla 1**.

En el momento de la evaluación de los pacientes, el 47,90% de los pacientes eran hipertensos, con una media de presión arterial sistólica de 137,44 ± 19,92 mmHg y presión arterial diastólica 81,15 ± 10,09 mmHg. Todos los pacientes menos uno se realizaron MAPA de 24 horas. Solamente el 28,60% de los sujetos hipertensos presentaban adecuado control de presión arterial según MAPA. Los factores relacionados con presión arterial no controlada fueron la edad, sobrepeso, dislipidemia, VOP, ECV establecida y riesgo cardiovascular alto/muy alto, de forma estadísticamente significativa. No se observó relación entre el tratamiento con ITC e HTA, aunque sí una tendencia estadística con nilotinib.

La prevalencia de LOD, ECVA subclínica y ECVA sintomática se recoge en la **tabla 2**. Todos los eventos de ECVA se produjeron después de iniciar el tratamiento con ITC. Se analizó la prevalencia de biomarcadores de ECVA subclínica y de LOD en los grupos de riesgo cardiovascular según SCORE²³. Aunque la prevalencia de biomarcadores de ECVA subclínica y LOD fue mayor en los grupos de mayor RCV, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos. Casi un 50% de los pacientes con RCV bajo presentaron

Tabla 1. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en la población con leucemia mieloide crónica (LMC) y tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa (ITC). Se recogen los datos de prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) al diagnóstico de LMC y en el momento de la evaluación del estudio. En el momento del diagnóstico de LMC no se recogieron datos sobre consumo de alcohol patológico, sobrepeso y obesidad. Se realiza comparativa estadística entre los grupos de tratamiento (imatinib + dasatinib vs. nilotinib)

FRCV	Al diagnóstico LMC				En tratamiento con ITC			
	Total pob. LMC	Imatinib + dasatinib	Nilotinib	p	Total pob. LMC	Imatinib + dasatinib	Nilotinib	p
	73 (%)	35 (%)	22 (%)		73 (%)	35 (%)	22 (%)	
Hipertensión	20 (27,40)	4 (11,4)	2 (9,1)	1	35 (47,95)	13 (37,10)	13 (59,10)	0,105
Diabetes mellitus	10 (13,70)	3 (8,6)	1 (4,5)	1	13 (17,33)	4 (11,40)	5 (22,70)	0,286
Dislipidemia	16 (21,90)	5 (14,3)	3 (13,6)	1	40 (40,79)	12 (13,40)	15 (68,20)	0,013
Fumador activo	16 (21,90)	7 (20,0)	12 (54,5)	0,010	16 (21,92)	4 (11,40)	10 (45,50)	0,004
Consumo de alcohol	-	-	-	-	11 (15,07)	4 (11,40)	5 (22,70)	0,286
Sobrepeso	-	-	-	-	37 (50,68)	17,80 (46,80)	12 (54,50)	0,661
Obesidad	-	-	-	-	19 (26,03)	9 (25,70)	5 (22,70)	0,799

Pob.: población.

ECVA subclínica y LOD. La distribución de LOD y ECVA subclínica según el RCV de los pacientes se recoge en la [tabla 3](#).

Para el estudio de los efectos cardiovasculares de los ITC, se escogió solo a los pacientes que habían sido tratados en monoterapia con ITC a lo largo de su historia oncológica y se dividieron en dos grupos: sujetos tratados con imatinib y dasatinib y sujetos tratados únicamente con nilotinib. Se observó que en este último grupo los pacientes tenían mayor prevalencia de dislipidemia, tabaquismo, EAP y ECVA. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la presencia de LOD o ECVA subclínica. Sí se observó un mayor porcentaje de HTA no controlada según MAPA ([Tablas 4-6](#)).

Discusión

Con el desarrollo de las distintas generaciones de los ITC, la LMC ha cambiado totalmente su pronóstico, evolucionando desde una enfermedad fatal en pocos meses hasta convertirse en una patología crónica, con una esperanza de vida similar a la de la población general⁴. El incremento de supervivencia se ha visto

acompañado de un aumento de incidencia de ECVA, producido por la presencia de FRCV y efectos tóxicos cardiometabólicos de los propios ITC^{5,6}. Estos últimos pueden explicarse debido a que la inhibición de la tirosina cinasa BCR-ABL1 no es selectiva, por lo que pueden actuar sobre otras cinasas, incluyendo algunas que participan sobre la biología vascular.

En la elección de los ITC es necesario conocer el perfil hematológico y cardiometabólico de los pacientes. De esta manera se reducirá la probabilidad de desarrollar efectos secundarios. Es conocido que la mayoría de los eventos cardiovasculares se producen en pacientes que ya presentaban FRCV o alto/muy alto riesgo cardiovascular. El análisis a largo plazo del ensayo ENESTnd (*Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials-newly diagnosed patients*) reveló que el cálculo del RCV por el SCORE de Framingham predecía el desarrollo de ECV durante el tratamiento con nilotinib^{24,25}. Sin embargo, la valoración habitual de estos pacientes, enfocadas en la presencia de FRCV, puede ser en muchos casos insuficiente e infravalorar el verdadero riesgo de ECVA.

En población general, los pacientes de riesgo bajo e intermedio en la puntuación de la escala de Framingham

Tabla 2. Prevalencia de lesión de órgano diana, biomarcadores de riesgo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular en la población en tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa (ITC). Se recogen número total de pacientes y porcentaje

Ítem	Sujetos (%)
Microalbuminuria (30-300 mg/g)	14 (19,20)
HVI	6 (8,20)
Enfermedad renal crónica (FG CKD-EPI < 60 ml/min)	14 (19,18)
PCR patológica (> 5 mg/l)	24 (32,90)
VOP patológica	19 (26,00)
Ictus isquémico	3 (4,10)
Cardiopatía isquémica	3 (4,10)
Enfermedad arterial periférica	6 (8,22)
Enfermedad cardiovascular aterosclerótica	11 (11,07)

CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; FG: filtrado glomerular; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; PCR: proteína C reactiva; VOP: velocidad onda de pulso.

Tabla 3. Prevalencia de lesión de órgano diana y/o enfermedad cardiovascular subclínica aterosclerótica distribuida por riesgo cardiovascular (RCV) (SCORE)

	RCV bajo 29 (50,9%)	RCV moderado 11 (19,3)	RCV alto/ muy alto 17 (29,8)	p
ECVA/LOD no	15 (51,7)	5 (45,5)	5 (29,4)	0,336
ECVA/LOD sí	14 (48,3)	6 (54,5)	12 (70,6)	

ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; LOD: lesión de órgano diana.

o SCORE se benefician especialmente de una valoración de ECVA subclínica y LOD, ya que puede reclasificar el RCV de estos pacientes y evitar subestimar el verdadero riesgo de presentar una ECV²⁶. Nosotros consideramos que en los sujetos con LMC y tratamiento con ITC, además de la afectación cardiológica, se debería realizar una exhaustiva valoración de la ECVA subclínica y de LOD, que incluyera la valoración arterial central y periférica y renal. En nuestra experiencia, deben solicitarse en todos los pacientes pruebas como análisis de sangre que incluyan una bioquímica completa y orina con albuminuria, electrocardiograma, radiografía de tórax e índice tobillo-brazo, así como un cálculo del riesgo cardiovascular. Otras pruebas como la VOP y el ecocardiograma pueden ser

Tabla 4. Distribución de factores de riesgo cardiovascular según grupos de tratamiento. La valoración del control de presión arterial se realizó mediante monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA) 24 horas

	Imatinib + dasatinib 35 (%)	Nilotinib 22 (%)	p
Sexo (varón)	24 (68,60)	13 (59,10)	0,465
Edad, mediana (IQR)	60 (46,00-76,00)	56,50 (45,00-65,25)	0,451
Hipertensión arterial	13 (37,10)	13 (59,10)	0,105
HTA no controlada	7 (20,00%)	10 (45,50%)	0,041*
Diabetes mellitus	4 (11,40)	5 (22,70)	0,286
Dislipidemia	12 (34,30)	15 (68,20)	0,013*
Sobrepeso	17 (48,60)	12 (54,50)	0,661
Obesidad	9 (25,70)	5 (22,70)	0,799
Tabaquismo	4 (11,40)	10 (45,50)	0,004*
Alcohol	4 (11,40)	5 (22,70)	0,286

*Resultados estadísticamente significativos.

HTA: hipertensión arterial; IQR: intervalo intercuartílico.

Tabla 5. Distribución de lesión de órgano diana y biomarcadores de riesgo de aterosclerosis según grupos de tratamiento

	Imatinib + dasatinib 35 (%)	Nilotinib 22 (%)	p
PCR patológica	9 (25,70)	8 (36,40)	0,392
Microalbuminuria	8 (22,90)	3 (13,60)	0,502
ERC (FG CKD-EPI < 60 ml/min)	6 (17,01)	3 (13,60)	1
HVI	3 (8,60)	2 (9,10)	1
ITB patológica	7 (20,00)	6 (27,30)	0,524
VOP patológica	9 (25,70)	7 (31,80)	0,618

CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; ITB: índice tobillo brazo; PCR: proteína C reactiva; VOP: velocidad onda de pulso.

muy útiles para un diagnóstico más preciso de aterosclerosis subclínica e hipertrofia ventricular en determinadas situaciones.

Podemos comparar nuestros hallazgos sobre prevalencia de FRCV, ECV subclínica, LOD y ECVA con los

Tabla 6. Distribución de enfermedad cardiovascular según grupos de tratamiento

	Imatinib + dasatinib 35 (%)	Nilotinib 22 (%)	p
Cardiopatía isquémica	1 (2,90)	2 (9,10)	0,553
Ictus	0 (0)	3 (13,60)	0,053
EAP	0 (0)	4 (18,20)	0,019*
ECVA establecida	1 (2,90)	7 (31,80)	0,004*
RCV			0,131
Bajo	21 (60,00)	8 (36,40)	
Moderado	4 (11,40)	7 (31,80)	
Alto/muy alto	10 (28,60)	7 (31,80)	

*Resultados estadísticamente significativos.

EAP: enfermedad arterial periférica; ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; RCV: riesgo cardiovascular.

resultados de los trabajos más significativos en población general española y con otros estudios con pacientes con LMC de características similares en cuanto a edad, sexo y duración del tratamiento²⁷⁻²⁹. Para comparar el efecto del tratamiento con ITC sobre la salud cardiovascular en nuestra población, se seleccionaron solo los pacientes que fueron tratados con un solo ITC durante su historia oncológica y se hicieron dos grupos: pacientes con imatinib y dasatinib y pacientes con nilotinib. El primero, con un perfil cardiovascular más neutro; el segundo, en el que se han descrito mayor incidencia de efectos secundarios cardiovasculares.

En nuestro estudio, la prevalencia de HTA (47,95%), diabetes *mellitus* (17,33%) y sobrepeso (50,68%) fue superior a la media nacional (42,60, 13,80 y 39,30%, respectivamente)³⁰⁻³². Con respecto al resto de FRCV clásicos, la prevalencia de dislipidemia es menor a la descrita en población general española (40,79% en nuestra cohorte, respecto al 50,68% descrito en el estudio ENRICA), mientras que las prevalencias de obesidad (26% en nuestra población, 22,90% descrito en el estudio nacional di@betes) y tabaquismo (21,92% en nuestra población y 23% recogido en el último informe de tabaquismo del Instituto Nacional de Estadística) son similares en ambas poblaciones^{31,33}. Con respecto a otras poblaciones con LMC como la descrita por Coutinho²⁷, con una edad y porcentaje de sexo masculino similar, la prevalencia de dislipidemia (40,79%) y tabaquismo (21,92%) fue mayor en nuestro caso, con resultados similares en HTA y diabetes.

Al comparar los grupos de tratamiento (imatinib + dasatinib vs. nilotinib), los pacientes tratados con nilotinib presentaron mayor prevalencia de dislipidemia y tabaquismo que el grupo formado por imatinib y dasatinib ($p = 0,013$ y $p = 0,004$). No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de FRCV antes de iniciar el tratamiento con ITC entre los grupos de tratamiento (imatinib + dasatinib vs. nilotinib).

Además del conocido efecto que tiene el tabaco sobre los lípidos, sabemos que hasta el 50% de los pacientes tratados con nilotinib desarrollan dislipidemia²⁹, aunque el mecanismo no es bien conocido. Se ha especulado con que el nilotinib podría, en algunos casos, aumentar las cifras de colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) de forma secundaria al incremento en la concentración de la proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), mediado por la inhibición de mTORC1. Estos cambios se producen de forma precoz al inicio del tratamiento, en los primeros 12 meses, y se mantienen durante el tratamiento³⁴⁻³⁶.

En cuanto a la LOD, el 8,20% de nuestros pacientes presentaron HVI y el 19,20% microalbuminuria. El 26% tuvieron valores elevados de VOP y el 32,90% valores elevados de PCRus. No existen datos sobre otras poblaciones con LMC donde se hayan medido estos valores, pero pensamos que remarcan el estado inflamatorio aterosclerótico de estos pacientes. La PCRus se encontró elevada en todos los subgrupos analizados de pacientes con LMC. En nuestro estudio hemos encontrado que casi el 50% de los sujetos con RCV bajo presentaban ECVA subclínica y LOD. Estos resultados nos hacen plantear la hipótesis sobre si la búsqueda de ECVA subclínica y LOD debería incluirse en la valoración habitual de los pacientes con LMC y tratamiento con ITC, y si sería necesario intensificar tratamiento en este grupo (p. ej., medidas higiénico-dietéticas, objetivos más estrictos de c-LDL, etc.).

El 11,07% de nuestra población tenía ECVA establecida: un 4,10% cardiopatía isquémica e ictus isquémico y un 8,22% EAP. Los pacientes tratados con nilotinib tuvieron mayor probabilidad de presentar EAP y ECVA establecida que aquellos tratados con imatinib y dasatinib, lo que reafirma nuestro conocimiento sobre la capacidad de nilotinib para desarrollar ECVA y, especialmente, EAP. En España, el estudio observacional multicéntrico SIMETAP³⁷, con más de 6.000 pacientes, determinó que el 9,20% de los sujetos presentaban ECVA (4,80% enfermedad coronaria, 3,80% ECV y 2,30% EAP). Con respecto al estudio de Coutinho²⁷,

nuestro porcentaje es menor, ya que su grupo describió un 18,70% de pacientes con ECV al iniciar el estudio y un 33% tras cinco años de tratamiento con ITC. Aunque en este estudio no se especifica el ITC con el que fueron tratados los pacientes, creemos que el alto porcentaje de ECV es debido a que incluyeron ECVA (cardiopatía isquémica, ictus y EAP, pero también aterosclerosis de cualquier localización y grado) y ECV no aterosclerótica (principalmente insuficiencia cardíaca). Otros estudios como el de Breccia²⁸ señalaron una incidencia de ECVA del 8,5%. En este punto vuelve a tomar gran importancia la selección previa de ITC según el perfil cardiovascular de cada paciente, ya que disminuye la probabilidad futura de desarrollar ECVA.

Aunque en nuestro estudio la selección inicial del tratamiento con ITC está basada en los antecedentes personales, tanto hematológicos como cardiovasculares, con el fin de disminuir la probabilidad de efectos adversos a medio y largo plazo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la prevalencia de FRCV en los grupos de tratamiento, salvo en la prevalencia de tabaquismo.

Somos conscientes de las limitaciones en nuestro trabajo. Se trata de un estudio observacional no controlado y, al ser una enfermedad infrecuente, el tamaño de muestra es pequeño. Además, el diagnóstico de los FRCV y ECVA por un médico no especialista en la ECV pudo estar infraestimado, lo que podría reflejarse en la frecuencia de FRCV previos al inicio de tratamiento con ITC.

Conclusión

La frecuencia de HTA, diabetes, sobrepeso y ECVA en nuestra población fue superior a la media nacional. En el grupo de pacientes tratados con nilotinib, la prevalencia de EAP y ECVA fue mayor que en el de los sujetos tratados con imatinib y dasatinib.

Aunque el diseño del estudio solo permite plantear hipótesis, nuestros resultados y el conocimiento que tenemos en población general nos recuerdan que la detección de ECV subclínica y LOD nos ayudan a seleccionar una parte de la población sobre la que ser más estrictos en el control de los FRCV, ya que estos sujetos presentan mayor riesgo de ECVA. Por este motivo, sería importante incorporar en los protocolos de evaluación de los pacientes que vayan a iniciar tratamiento con ITC, o bien ya lo estén tomando, pruebas que detección de ECVA subclínica y LOD, ya que podrían evitar el desarrollo de ECV. Las estrategias terapéuticas que seguir en esta población incluirían

dietas saludables (bajo nivel de grasas saturadas, ricas en fibra, fruta y verdura, entre otros), prescripción de ejercicio físico, abandono de hábitos tóxicos, niveles más estrictos de colesterol o glucemia, etc.

Los resultados de nuestro trabajo nos animan a continuar en esta línea inexplorada, dado que se ha demostrado que un estricto control de los FRCV mejora el pronóstico de los pacientes con LMC tratados con ITC.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Bower H, Björkholm M, Dickman PW, Höglund M, Lambert PC, Andersson TM-L. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. *J Clin Oncol*. 2016;34(24):2851-7.
2. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2408-17.
3. Brunner AM, Campigotto F, Sadrzadeh H, Drapkin BJ, Chen Y-B, Neuberg DS, et al. Trends in all-cause mortality among patients with chronic myeloid leukemia: a surveillance, epidemiology, and end results database analysis. *Cancer*. 2013;119(14):2620-9.
4. Hughes TP, Saglio G, Kantarjian HM, Guilhot F, Niederwieser D, Rosti G, et al. Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib. *Blood*. 2014;123(9):1353-60.
5. Kim TD, Rea D, Schwarz M, Grille P, Nicolini FE, Rosti G, et al. Peripheral artery occlusive disease in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or imatinib. *Leukemia*. 2013;27(6):1316-21.
6. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, Bixby D, Mauro MJ, Flinn I, et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2012;367(22):2075-88.
7. Cortes J, Mauro M, Steegmann JL, Saglio G, Malhotra R, Ukrepec JA, et al. Cardiovascular and pulmonary adverse events in patients treated with BCR-ABL inhibitors: Data from the FDA Adverse Event Reporting System: BCR-ABL Inhibitor Safety Signals in the FDA AERS. *Am J Hematol*. 2015;90(4):E66-72.

8. Moslehi JJ. Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies. *N Engl J Med*. 2016;375(15):1457-67.
9. Rix U, Hantschel O, Dürnberger G, Remsing Rix LL, Planyavsky M, Fernbach NV, et al. Chemical proteomic profiles of the BCR-ABL inhibitors imatinib, nilotinib, and dasatinib reveal novel kinase and nonkinase targets. *Blood*. 2007;110(12):4055-63.
10. Jain P, Kantarjian H, Boddu PC, Nogueras-González GM, Verstovsek S, Garcia-Manero G, et al. Analysis of cardiovascular and arteriothrombotic adverse events in chronic-phase CML patients after frontline TKIs. *Blood Adv*. 2019;3(6):851-61.
11. Cirmi S, El Abd A, Letinier L, Navarra M, Salvo F. Cardiovascular toxicity of tyrosine kinase inhibitors used in chronic myeloid leukemia: An analysis of the FDA Adverse Event Reporting System Database (FAERS). *Cancers*. 2020;12(4):826.
12. Suh KJ, Lee JY, Shin D-Y, Koh Y, Bang S-M, Yoon S-S, et al. Analysis of adverse events associated with dasatinib and nilotinib treatments in chronic-phase chronic myeloid leukemia patients outside clinical trials. *Int J Hematol*. 2017;106(2):229-39.
13. Chai-Adisaksopha C, Lam W, Hillis C. Major arterial events in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(6):1300-10.
14. Singh AP, Umbarkar P, Toussef S, Lal H. Cardiotoxicity of the BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors: Emphasis on ponatinib. *Int J Cardiol*. 2020;316:214-21.
15. Kwak BR, Bäck M, Bochaton-Piallat M-L, Caligiuri G, Daemen MJAP, Davies PF, et al. Biomechanical factors in atherosclerosis: mechanisms and clinical implications. *Eur Heart J*. 2014;35(43):3013-20, 3020a-3020d.
16. Lahoz C, Mostaza JM. La aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(2):184-95.
17. Mitchell GF, Hwang S-J, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121(4):505-11.
18. Devereux RB, Alderman MH. Role of preclinical cardiovascular disease in the evolution from risk factor exposure to development of morbid events. *Circulation*. 1993;88(4 Pt 1):1444-55.
19. López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, Montero Luis A, García Sanz R, Mazón Ramos P, et al. Cardio-Onco-Hematology in Clinical Practice. Position Paper and Recommendations. *Revista Española de Cardiología (Engl Ed)*. 2017;70(6):474-86.
20. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-4.
21. Takahashi H, Yoshika M, Yokoi T. Validation of home blood pressure-monitoring devices, Omron HEM-1020 and Omron i-Q132 (HEM-1010-E), according to the European Society of Hypertension International Protocol. *Blood Press Monit*. 2011;16(4):203-7.
22. Kollias A, Xilomenos A, Protogerou A, Dimakakos E, Stergiou GS. Automated determination of the ankle-brachial index using an oscillometric blood pressure monitor: validation vs. Doppler measurement and cardiovascular risk factor profile. *Hypertens Res*. 2011;34(7):825-30.
23. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. Guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(10):939.e1-939.e87.
24. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson RA, Kim D-W, Issaragrisil S, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*. 2016;30(5):1044-54.
25. Aghel N, Lipton JH, Atenafu EG, Kim DDH, Delgado DH. Cardiovascular events after exposure to nilotinib in chronic myeloid leukemia: Long-term follow-up. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(12):870-878.e1.
26. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-337.
27. Coutinho AD, Makenbaeva D, Farrelly E, Landsman-Blumberg PB, Lenihan D. Elevated cardiovascular disease risk in patients with chronic myelogenous leukemia seen in community-based oncology practices in the United States. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(10):676-83.
28. Breccia M, Colafigli G, Molica M, Alimena G. Cardiovascular risk assessments in chronic myeloid leukemia allow identification of patients at high risk of cardiovascular events during treatment with nilotinib. *Am J Hematol*. 2015;90(5):E100-1.
29. Rea D, Mirault T, Cluzeau T, Gautier J-F, Guilhot F, Dombret H, et al. Early onset hypercholesterolemia induced by the 2nd-generation tyrosine kinase inhibitor nilotinib in patients with chronic phase-chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2014;99(7):1197-203.
30. Menéndez E, Delgado E, Fernández-Vega F, Prieto MA, Bordiú E, Calle A, et al. Prevalencia, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Di@bet.es. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(6):572-8.
31. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55(1):88-93.
32. Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. *Obes Rev*. 2012;13(4):388-92.
33. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalencia de obesidad general y obesidad abdominal en la población adulta española (25-64 años) 2014-2015: estudio ENPE. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(6):579-87.
34. López-Sendón J, Castro A, Dalmau R. Una historia resumida. La inhibición de la PCSK9 y su desarrollo clínico. *Rev Esp Cardiol*. 2017;17:10-5.
35. Abumiya M, Akamine Y, Sato S, Takahashi S, Yoshioka T, Kameoka Y, et al. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and nilotinib plasma concentrations on nilotinib-induced hypercholesterolemia in patients with chronic myeloid leukaemia. *J Clin Pharm Ther*. 2021;46(2):382-7.
36. Sicuranza A, Ferrigno I, Abruzzese E, Iurlo A, Galimberti S, Gozzini A, et al. Pro-inflammatory and pro-oxidative changes during nilotinib treatment in CML patients: Results of a prospective multicenter front-line TKIs study (KIARO Study). *Front Oncol*. 2022;12:835563.
37. Ruiz-García A, Arranz-Martínez E, García-Álvarez JC, Morales-Cobos LE, García-Fernández ME, de la Peña-Antón N, Martín Calle MC, Díez Pérez MC, Montero Costa A, Palacios Martínez D, García Villaur MP, García Granado MAD, Lorenzo Borda MS, Cique Herráinz JA, Marañón Henrich N, Zarzuelo Martín N, Baltuille Aller MDC, Casaseca Calvo TF, Arribas Álvaro P, Macho Del Barrio AI, Moreno Fernández JC, Ribot Catalá C, Capitán Caldas M, Ciria de Pablo C, Sanz Velasco C, Simonaggio Stancampiano P, Vargas-Machuca Cabañero C, Sarriá Sánchez MT, Gómez Díaz E, Sanz Pozo B, Rodríguez de Mingo E, Cabello Igual MP, Rico Pérez MR, Migueláñez Valero A, Alcaraz Bethencourt A, Zafra Urango C, Chao Escuer P, Redondo de Pedro S, Escamilla Guijarro N, López Uriarte B, Rivera Teijido M; en nombre del Grupo de investigación del Estudio SIMETAP. Population and methodology of the SIMETAP study: Prevalence of cardiovascular risk factors, cardiovascular diseases, and related metabolic diseases. *Clin Investig Arterioscler*. 2018 Sep-Oct;30(5):197-208. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arter.2018.04.006. Epub 2018 Jul 3. PMID: 29980384.