



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**TESIS DOCTORAL**

**CARDIOTOXICIDAD INDUCIDA POR ANTRACICLINAS EN PACIENTES  
CON LINFOMA: ESTUDIO DE INCIDENCIA, DIAGNÓSTICO PRECOZ Y  
FACTORES DE RIESGO**

**MARIANA PAOLA FERRARO ROSSET**

**Director de tesis**

Dr. Antonio Salar Silvestre

**Tutor de tesis**

Dr. Ramón María Pujol Vallverdú



**Universitat Autònoma  
de Barcelona**

Programa de Doctorado en Medicina - Departament de Medicina  
Facultat de Medicina

**Barcelona, 2021**

*“No dejes nunca de empezar y no empieces nunca a dejar”*

*Hipócrates*

A mis tres familias:

La argentina, que me vio nacer y llevo en mi corazón

La vasco-argentina, mi mayor ejemplo y apoyo

La catalana, que me ha escogido y acogido y que he formado

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo es el resultado de una gran labor de equipo y múltiples personas han contribuido, de uno u otro modo, a que haya llegado a su fin. Quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a todos aquellos que durante estos años de trabajo me han acompañado, ayudado y apoyado: familia, amigos y compañeros que han hecho posible la realización de este proyecto.

El desarrollo de mi tesis no lo puedo catalogar como algo fácil. Sin embargo, gracias a Antonio Salar, mi director de tesis, hemos podido hacer un trabajo bonito, digno e interesante. Antonio, gracias por aceptarme para realizar esta tesis doctoral bajo tu dirección. Gracias por enseñarme a buscar siempre la perfección y no conformarme con menos. Gracias por tu apoyo y confianza y tu capacidad para guiarme durante todos estos años, no solamente durante el periodo de desarrollo de esta tesis, sino también en mi formación como especialista y como persona.

Me gustaría también expresar mi mayor gratitud a todos mis amigos y compañeros del Servicio de Hematología del Hospital del Mar, porque siempre que pienso en vosotros me entran sentimientos de nostalgia. De vosotros y de todos los momentos vividos guardo mis más preciados recuerdos. Gracias Eva por tu apoyo constante y tu amistad. Gracias Eugenia por tus risas y confidencias. Gracias Blanca por todo tu conocimiento y ayuda. Gracias Carmen Jiménez por las estimulantes conversaciones. Gracias Carmen Pedro y Alberto por vuestras enseñanzas. Gracias Dr. Besses y Anna Massó por escucharme y por vuestros consejos. Gracias Francesc y Elena por vuestra amabilidad, predisposición e inestimable ayuda. Gracias Lourdes, Anna Ferrer y Leo por hacerme cambiar de opinión sobre lo que a priori no me resultaba interesante. Gracias Anna Angona, Águeda, Alicia, Erik, Sara y Laia por todo, sobre todo por vuestra amistad, no me imagino todos estos años sin vosotros y espero manteneros en mi vida.

Agradezco a todas las personas que me he ido encontrando en el camino desde que llegué a Barcelona, especialmente a todas mis “txikis” del “Sea you soon” porque me alegráis los días. A mis amigos y compañeros “banqueros” Rafa, Verònica, Mònica y Sofia, ¡gracias por escucharme y ayudarme tanto!

Y, por supuesto, mi agradecimiento más profundo y sentido es para mi familia. Tengo la gran suerte de contar con mucha gente que me quiere y me apoya, algunos más cerca y otros más lejos. ¡Todos permanecéis muy presentes!

A mis padres, Hugo y Mafalda, porque sois mis mayores ejemplos a seguir y soy como soy gracias a vosotros. Gracias por brindarme los recursos necesarios y estar siempre a mi lado apoyándome y aconsejándome para poder cumplir mis objetivos. Gracias aita por tu predisposición, tu gran positividad, tu superación continua y por mostrarme nuestra querida profesión. Gracias a mamá por tu enorme paciencia conmigo y por hacer de mí una mejor persona a través de tus consejos, enseñanzas y amor. Gracias a mi hermano, Diego, por tu bondad y por estar siempre presente, cuidándome y ayudándome prácticamente desde que nací.

Gracias a Rubén por escogerme, entenderme y apoyarme. Gracias a Lander y a Markel por revolucionar mi vida, porque sin saberlo os estaba esperando. Gracias a vosotros he descubierto un sentimiento nuevo que aumenta día a día.

Gracias a todos y cada uno de mi familia catalana de acogida, porque me hacéis sentir como una más y sé que puedo contar con vosotros para lo que sea.

Por último, agradezco a todas las personas que me han guiado hasta aquí.

¡Este logro es nuestro logro y es por y para nosotros!

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

aa-IPI:	Índice pronóstico internacional ajustado a la edad
ACV:	Accidente cerebro-vascular
AUC:	Área bajo la curva ROC ( <i>area under the ROC curve</i> )
BN:	Redes Bayesianas ( <i>Bayesian Networks</i> )
BNP:	Péptido natriurético tipo B
CHOP:	Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona
CIA:	Cardiomiotoxicidad inducida por antraciclinas
CV:	Cardiovascular
DAG:	Gráfico acíclico dirigido ( <i>Directed Acyclic Graph</i> )
ECOG:	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ERNA:	<i>Equilibrium radionuclide angiography</i>
FEVI:	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FRESCO:	Función de Riesgo ESpañola de acontecimientos COronarios
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IC:	Insuficiencia cardiaca
IC 95%:	Intervalo de confianza del 95%
ICC:	Insuficiencia cardiaca congestiva
IMC:	Índice de masa corporal
IPI:	Índice pronóstico internacional
IQR:	Rango intercuartílico
LAL:	Leucemia aguda linfoide
LAM:	Leucemia aguda mieloide
LDCGB:	Linfoma difuso de células grandes B
LDH:	Lactato deshidrogenasa
LH:	Linfoma de Hodgkin
LNH:	Linfoma no Hodgkin
NCCN:	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NOS:	<i>Not otherwise specified</i>
NT-proBNP:	Neurohormona fragmento N-terminal del péptido natriurético cerebral
PAD:	Presión arterial diastólica
PAS:	Presión arterial sistólica
PET:	Tomografía por emisión de positrones



R:	Rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20)
R-CMyOP:	Rituximab - ciclofosfamida, doxorubicina liposomal, vincristina, prednisona
RCV:	Riesgo cardiovascular
REGICOR:	Registre Gironí del Cor
R-EPOCH:	Rituximab - etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina
RG:	Respuesta global
R-IPI:	Índice pronóstico internacional revisado
SG:	Supervivencia global
SGL:	<i>Strain global longitudinal</i>
SLP:	Supervivencia libre de progresión
SPECT:	Tomografía computarizada por emisión de fotón único
Tipo ABC:	Linfoma de célula B activada ( <i>Activated B cell like</i> )
Tipo GCB:	Linfoma de centro germinal ( <i>Germinal Center B cell like</i> )
TnI:	Troponina I
TTF:	Tiempo al fracaso terapéutico
VD:	Ventrículo derecho
VEB:	Virus de Epstein-Barr
VI:	Ventrículo izquierdo
VIH:	Virus de la inmunodeficiencia humana

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Ventajas, desventajas y aplicabilidad de los métodos de imagen para la detección de cardiomiotoxicidad relacionada con las antraciclinas .....	30
Tabla 2. Evolución del LDCGB en la clasificación de las neoplasias linfoides .....	36
Tabla 3. Clasificación de los linfomas de células grandes B de la WHO 2017 (cuarta edición, Lyon, Francia) .....	37
Tabla 4. IPI .....	38
Tabla 5. Supervivencia de acuerdo al IPI .....	38
Tabla 6. Características demográficas y clínicas basales por tipo de tratamiento con doxorubicina .....	55
Tabla 7. Características demográficas y clínicas basales según la incidencia de cardiomiotoxicidad o muerte .....	58
Tabla 8. <i>Hazard ratio</i> de Log <sub>2</sub> NT-proBNP y puntuación de riesgo FRESCO para cardiomiotoxicidad inducida por doxorubicina y muerte, utilizando un modelo de regresión de Cox competitivo .....	60
Tabla 9. Área bajo la curva (discriminación) de cardiomiotoxicidad inducida por doxorubicina y muerte de la puntuación de riesgo FRESCO y de la puntuación de riesgo FRESCO junto al NT-proBNP .....	61
Tabla 10. Índice de reclasificación neto .....	62
Tabla 11. Evaluación de la interacción entre las dos variables categóricas en la regresión de Cox para cardiomiotoxicidad .....	62
Tabla 12. Evaluación de la interacción entre las dos variables categóricas en la regresión de Cox para la muerte .....	63
Tabla 13. Incidencia acumulada de cardiomiotoxicidad según la puntuación de la escala de riesgo FRESCO y los grupos de NT-proBNP .....	64

**Tabla 14.** Riesgo de cardiomiotoxicidad y muerte según el tiempo desde el inicio de la doxorubicina ((A) anterior al primer año; (B) posterior al primer año) ..... 65

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Mecanismos de daño celular implicados en la cardiomiotoxicidad relacionada con antraciclinas .....	21
Figura 2. Etapas en el desarrollo de la disfunción cardiovascular tras la cardiomiotoxicidad inducida por antraciclinas .....	22
Figura 3. Supervivencia global de acuerdo al índice pronóstico internacional y a los niveles de NT-proBNP .....	27
Figura 4. Diagrama de flujo de la selección de participantes en el estudio FRESCO ..	35
Figura 5. Disposición de pacientes .....	54
Figura 6. Incidencia de cardiomiotoxicidad inducida por antraciclinas .....	57
Figura 7. Distribución y linealidad de NT-proBNP y transformación logarítmica en base 2 de NT-proBNP en el momento del diagnóstico .....	59
Figura 8. Área bajo la curva de FRESCO y FRESCO más NT-proBNP para cardiomiotoxicidad y muerte .....	61
Figura 9. Curvas de incidencia acumulada de cardiomiotoxicidad inducida por antraciclinas según FRESCO y NT-proBNP .....	64
Figura 10. Representación de la BN-1: la red de cardiomiotoxicidad y la evaluación cardiológica específica. Asociaciones entre comorbilidades clínicas, variables evolutivas y cardiomiotoxicidad/evaluación cardiológica específica .....	67
Figura 11. Representación de la BN-2 .....	68
Figura 12. Imagen de <i>strain</i> : A) Normal, B) Con daño subclínico, C) Con disfunción ventricular .....	74

## ÍNDICE



RESUMEN .....	17
ABSTRACT .....	18
1. INTRODUCCIÓN .....	19
1.1 Las antraciclinas .....	20
1.2 Cardiomiotoxicidad inducida por antraciclinas .....	21
1.2.1 Definición.....	22
1.2.2 Etiopatogenia y clasificación.....	23
1.2.3 Estrategias diagnósticas.....	24
1.2.3.1 Pruebas analíticas: biomarcadores .....	25
1.2.3.2 Pruebas de imagen .....	27
1.2.4 Medidas de prevención, monitorización y manejo de la CIA .....	31
1.3 Riesgo cardiovascular .....	33
1.3.1 Funciones de riesgo cardiovascular.....	33
1.3.1.1 Estudio FRESCO .....	33
1.4 Linfoma difuso de células grandes B.....	36
1.4.1 Descripción y epidemiología.....	36
1.4.2 Clasificación.....	37
1.4.3 Factores pronósticos .....	38
1.4.4 Tratamiento .....	40
2. HIPOTÉISIS DE TRABAJO .....	43
3. OBJETIVOS .....	44
3.1 Objetivo principal .....	45
3.2 Objetivos secundarios .....	45
4. MATERIAL Y MÉTODOS .....	46
4.1 Diseño del estudio, elegibilidad de participantes y reclutamiento.....	47



4.2 Tratamiento .....	47
4.3 Seguimiento: evaluación cardíaca, definición de cardiomiotoxicidad y muerte ..	48
4.4 NT-proBNP .....	48
4.5 Factores de riesgo cardiovascular y estimación de riesgos.....	48
4.6 Análisis estadístico .....	49
4.7 La red bayesiana .....	50
4.7.1 Métodos de análisis de redes bayesianas.....	50
4.7.2 Descripción de la red.....	50
4.7.3 Estructura y aprendizaje a partir de datos paramétricos.....	52
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>53</b>
5.1 Población de pacientes.....	54
5.2 Cardiomiotoxicidad .....	56
5.3 NT-proBNP y FRESCO para la predicción de cardiomiotoxicidad y muerte .....	59
5.4 Red bayesiana .....	66
<b>6. DISCUSIÓN .....</b>	<b>69</b>
<b>7. CONCLUSIONES .....</b>	<b>79</b>
<b>8. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>81</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>83</b>
<b>10. ANEXOS .....</b>	<b>101</b>
10.1 Artículo 1 .....	102

## RESUMEN

Los objetivos de este estudio fueron determinar la incidencia de cardiomiotoxicidad inducida por antraciclinas (CIA) y el papel de la neurohormona fragmento N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) y una escala de puntuación de riesgo cardiovascular (RCV) validada (FRESCO) para predecir la CIA y la muerte en pacientes con linfoma difuso de células grandes B (LDCGB).

La utilidad de los biomarcadores cardíacos y las funciones de RCV para identificar pacientes en riesgo de cardiomiotoxicidad por inmunoterapia que contiene antraciclinas, continúa siendo deficiente en el LDCGB.

En nuestro estudio incluimos 130 pacientes con LDCGB tratados con inmunoterapia que contiene antraciclinas. Se utilizaron modelos de regresión proporcional de Cox para evaluar la asociación entre NT-proBNP, FRESCO y el tiempo para CIA o tiempo hasta la muerte, y fue considerado el riesgo competitivo entre los dos resultados. La incidencia acumulada de CIA fue del 12,2% y del 17,5% a 1 y 5 años, respectivamente. La mediana de tiempo hasta el desarrollo de cardiomiotoxicidad fue de 6,4 meses, en la mitad de los casos mostrando insuficiencia cardíaca y en la otra mitad CIA silenciosa. Tanto los niveles de NT-proBNP y la puntuación de la escala de riesgo FRESCO se asociaron de forma independiente con mayor riesgo de CIA ( $p = 0,001$  y  $p = 0,03$ , respectivamente) y NT-proBNP también se asoció con un mayor riesgo de muerte ( $p = 0,02$ ). Los pacientes con NT-proBNP  $\geq 600$  pg/ml o aquellos con FRESCO  $\geq 4.5\%$  tenían 3,97 ó 2,54 veces mayor riesgo de presentar CIA que aquellos con valores más bajos ( $p = 0,001$  y  $p = 0,048$ , respectivamente).

Conclusiones: la quimioterapia que contiene doxorubicina se asocia con mayor riesgo de cardiomiotoxicidad manifiesta y silenciosa. Los niveles basales de NT-proBNP y la puntuación de la escala de RCV FRESCO son predictores precisos de CIA y pueden identificar grupos de pacientes con diferente riesgo, en los que debe ofrecerse una evaluación cardiológica personalizada y un seguimiento.

## ABSTRACT

The aims of this study were to determine the incidence of anthracycline-induced cardiomyotoxicity (AIC) and the role of N-terminal probrain-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) levels and a validated cardiovascular (CV) risk score (FRESCO) for predicting AIC and death in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL).

The usefulness of cardiac biomarkers and CV risk functions to identify patients at risk for cardiomyotoxicity from immunochemotherapy remains poorly evaluated in DLBCL.

We included 130 consecutive DLBCL patients treated with anthracycline-containing immunochemotherapy. Cox proportional regression models to assess the association between NT-proBNP, FRESCO and time to AIC or time to death were used and competitive risk between the two outcomes was considered. Cumulative incidence of AIC was 12.2% and 17.5% at 1 and 5 years, respectively. Median time to development cardiomyotoxicity was 6.4 months, with half of the cases showing heart failure and the other half silent AIC. Both NT-proBNP levels and FRESCO risk score were independently associated with higher risk of AIC ( $p=0.001$  and  $p=0.03$ , respectively) and NT-proBNP was also associated with an increased risk of death ( $p=0.02$ ). Patients with NT-proBNP  $\geq 600$  pg/ml or those with FRESCO  $\geq 4.5\%$  had 3.97 or 2.54 times higher risk of AIC than those with lower values ( $p=0.001$  and  $p=0.048$ , respectively).

Conclusions: Doxorubicin-containing chemotherapy is associated with increased risk of silent and overt cardiomyotoxicity. Baseline NT-proBNP levels and FRESCO CV risk score are accurate predictors of AIC and can identify groups of patients at different risk, in which personalized cardiologic evaluation and follow-up should be offered.

## 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 Las antraciclinas

Las antraciclinas son antibióticos con actividad citotóxica que derivan de la bacteria *Streptomyces peucetius*. Se utilizaron por primera vez como agente antitumoral en la década de 1960.<sup>1-3</sup> Se emplean eficazmente para el tratamiento de diferentes enfermedades malignas comunes como: leucemia, linfoma, cáncer de mama, cáncer de vejiga, útero, intestino, endometrio, pulmón, ovarios, estómago y tiroides.<sup>4</sup>

La primera antraciclina que se descubrió fue la daunorubicina, la cual se utiliza en Hematología en el tratamiento de la leucemia aguda linfoide (LAL) y mieloide (LAM).<sup>5</sup> La doxorubicina, que es un derivado hidroxilo de la daunorubicina, fue desarrollada poco tiempo después y es utilizada principalmente en combinación con otros fármacos quimioterápicos como tratamiento en el mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin (LH), linfoma no Hodgkin (LNH) B y T y leucemia.<sup>1,5</sup> Existen muchos tipos de análogos de las antraciclinas, pero sólo un pequeño número de estos se utilizan en la práctica clínica actual. La idarubicina es utilizada en la terapia de inducción en la LAM.<sup>6</sup> La mitoxantrona es un agente antineoplásico no antraciclínico pero similar a nivel químico, usado en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, sobre todo en el cáncer de mama metastásico, en el LNH y en la LAM.<sup>7</sup>

El mecanismo de acción de las antraciclinas varía según la naturaleza del tumor y la naturaleza estereoquímica de los fármacos. Se pueden resumir en cuatro mecanismos (figura 1):

- 1) Inhibición de la replicación del ADN y la transcripción del ARN, resultando en la disminución de la replicación de las células cancerosas de crecimiento rápido.
- 2) Inhibición de la enzima topoisomerasa 2-b (enzima esencial localizada en el núcleo y con un papel importante en la replicación y supervivencia de las células), evitando la relajación del ADN superenrollado y bloqueando así la transcripción y replicación del ADN. Esto conduce a la escisión del ADN mediado por la topoisomerasa 2-b, que produce roturas del ADN.
- 3) Generación mediada por hierro de radicales libres de oxígeno que dañan el ADN, las proteínas y las membranas celulares.
- 4) Inducción del desalojo de histona de la cromatina que desregula la respuesta al daño del ADN, el epigenoma y el transcriptoma.<sup>8-10</sup>

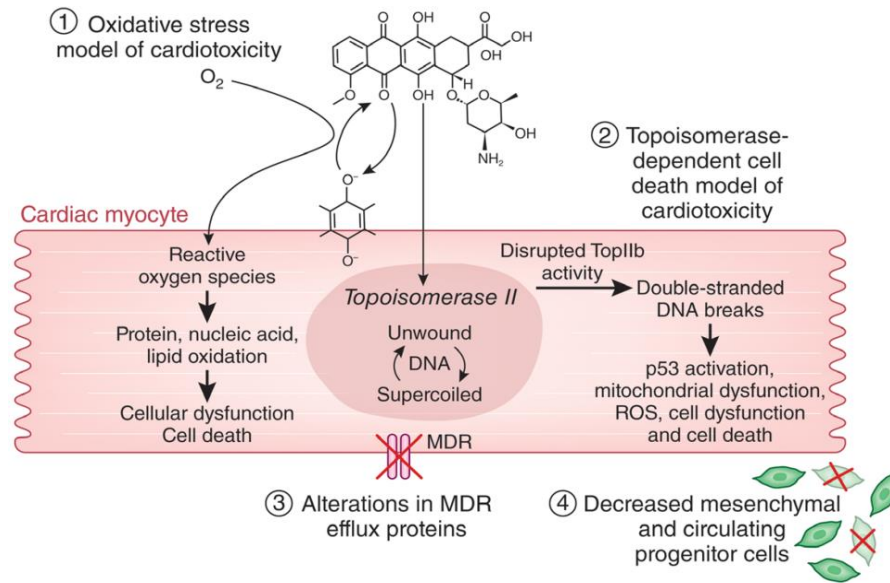


Figura 1. Mecanismos de daño celular implicados en la cardiomiotoxicidad relacionada con antraciclinas.

## 1.2 Cardiomiotoxicidad inducida por antraciclinas

La cardiomiotoxicidad inducida por antraciclinas (CIA) es un efecto adverso conocido desde su introducción y potencialmente grave de estos fármacos, que ha determinado en ocasiones infratratamiento y por consiguiente disminución de la eficacia antitumoral. En la figura 2 se muestran las diferentes etapas del desarrollo de la disfunción cardiovascular tras la CIA. Otros efectos adversos pueden ser mielosupresión, mucositis, alopecia y lesiones graves de los tejidos por extravasación.<sup>11-15</sup>

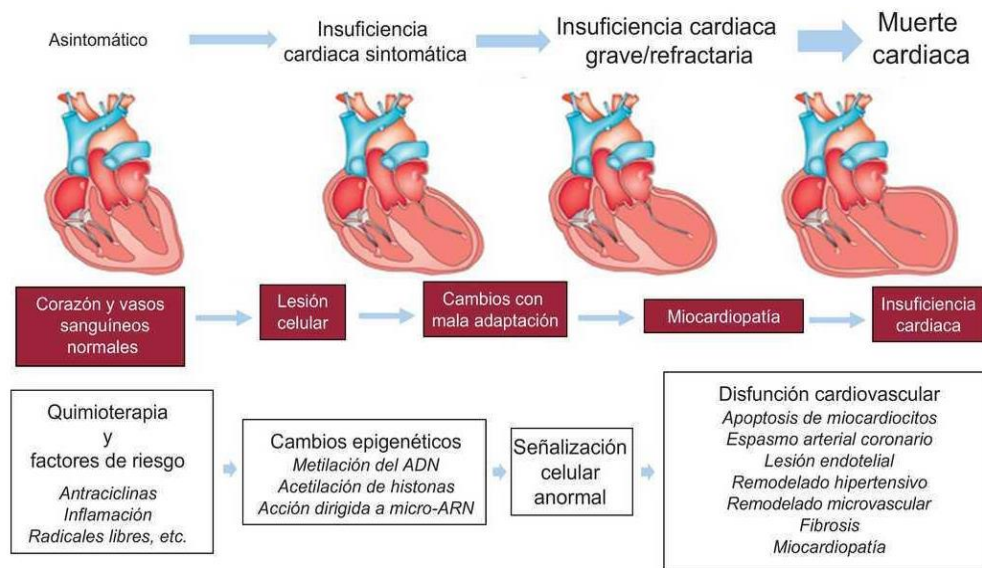


Figura 2. Etapas en el desarrollo de la disfunción cardiovascular tras la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas.

### 1.2.1 Definición

Históricamente se han utilizado diferentes definiciones de CIA,<sup>16</sup> aunque todavía no existe una definición aceptada universalmente o puntos de corte clínicos.

La cardiotoxicidad fue definida por el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, como la toxicidad que afecta al corazón;<sup>17</sup> sin embargo, este concepto simple adquirió muchas interpretaciones y fue ampliado por el grupo de investigación del trastuzumab, quienes adoptaron los siguientes criterios: miocardiopatía dilatada de nueva aparición; presencia de síntomas y/o signos de fallo cardíaco; disminución de la FEVI  $<5\%$  ó  $<55\%$  con sintomatología de IC; y por último, disminución de más del 10% de la FEVI ó  $<55\%$  sin sintomatología.<sup>18</sup>

No obstante, debido a la aplicación variable de los protocolos de vigilancia de seguridad, los diferentes parámetros de la FEVI (y las metodologías de medición), las diferencias en los criterios de elegibilidad del paciente y la corta duración del seguimiento, la evaluación precisa de la frecuencia y la magnitud de la disfunción del ventrículo izquierdo continúa siendo un desafío.

Según el Documento de consenso del año 2017 de Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología, Sociedad Española de Oncología Médica, Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia y de la Sociedad

Española de Oncología Radioterápica, se define como una caída de la FEVI >10% con respecto al valor basal, con FEVI inferior al límite normal, pero no hay un criterio universal sobre el límite inferior de normalidad. La Sociedad Americana de Ecocardiografía (ASE) y la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular (EACVI), basándose en las recomendaciones de cuantificación de cámaras cardíacas, utilizan 53% como límite inferior de normalidad. La Sociedad Europea de Cardiología mantiene el mismo criterio que registros previos y propone 50% como punto de corte.<sup>19</sup>

### 1.2.2 Etiopatogenia y clasificación

La CIA es un problema que ha ido adquiriendo importancia en los últimos años. Hasta hace poco, se describía de especial importancia la CIA tardía, debido fundamentalmente a un aumento de los casos detectados como consecuencia del incremento de la supervivencia de los pacientes tratados con antraciclinas en la infancia, a la ausencia (hasta hace unos años) de estrategias eficaces para su prevención y a las graves consecuencias que conlleva para el paciente una reducción de la esperanza de vida. Sin embargo, actualmente está cobrando especial interés la CIA precoz, dado que la detección en estadios tempranos permitiría la implementación de terapias dirigidas a evitar el desarrollo del deterioro de la función cardíaca o llevar a cabo una gestión más adaptada al tratamiento hemato-oncológico para cada paciente.

En general, los datos disponibles sobre toxicidad se basan en estudios observacionales, que probablemente subestiman la magnitud del problema ya que no contemplan la toxicidad cardíaca subclínica.<sup>11-13</sup> El inicio de la CIA es impredecible, pudiéndose presentar al comienzo del tratamiento en pacientes sin factores de riesgo o de manera retardada, tras años de la finalización del mismo. Sin embargo, es ampliamente aceptado que, cuando aparece clínica de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), el pronóstico de estos pacientes es grave, presentando una mortalidad de aproximadamente el 50% en 1 año.<sup>20-22</sup>

Debido a la ausencia de consenso para la definición de CIA y a la variabilidad de la aparición de ésta en función de la dosis del fármaco, la incidencia era poco concreta (3-26%). Un estudio reciente prospectivo liderado por la Dra. Cardinale (2015), recoge el seguimiento de 2625 pacientes durante 5 años, donde la incidencia de cardiomiotoxicidad resultó del 9%, siendo el 98% de los casos durante el primer año.<sup>23</sup>



Se describen diferentes tipos de CIA en función de la secuencia temporal de aparición del efecto adverso y del tipo de reacción.

Se denomina toxicidad aguda la que aparece inmediatamente después o durante la administración de una dosis única o un ciclo de tratamiento. Afecta aproximadamente al 11% de los pacientes. Sus manifestaciones clínicas pueden ser en forma de dolor torácico secundario a miopericarditis, taquicardia sinusal o taquicardia supraventricular paroxística, y se caracteriza por alteraciones electrocardiográficas inespecíficas, como alteraciones en la onda T o en el segmento S-T, prolongación del intervalo QT y arritmias, y por una reducción aguda pero reversible de la FEVI. La lesión tisular se debe al edema del miocardio inducido por la acumulación de antraciclinas y su incidencia puede reducirse administrando el fármaco en una perfusión más lenta.<sup>24,25</sup>

La toxicidad crónica es la más frecuente, con una incidencia en estudios clásicos basados en la clínica o a lo sumo ecocardiografía 2D de alrededor del 20%. Está directamente relacionada con la dosis y es acumulativa. Se manifiesta a partir de los 30 días posteriores a la infusión de la antraciclina hasta un año (toxicidad crónica precoz) o posteriormente, incluso más allá de los 6-10 años tras su administración (toxicidad crónica tardía). A nivel clínico debuta en forma de ICC secundaria a disfunción miocárdica sistólica.

Sin embargo, gran parte de los estudios que describen la presencia de CIA a largo plazo presentan algunas limitaciones, como ser de diseño retrospectivo, sesgos de selección y un número reducido de pacientes. Por este motivo, estudios más actuales han cuestionado la validez de la categorización de la CIA, ya que consideran que es artificial y que en realidad el daño cardíaco comienza con las primeras dosis de antraciclina y va progresando con el paso del tiempo, y que la CIA crónica tardía puede ser una lesión precoz no diagnosticada o detectada al año de finalizar el tratamiento.<sup>26</sup>

### **1.2.3 Estrategias diagnósticas**

Existen varios procedimientos diagnósticos para la valoración de la CIA. Inicialmente es esencial una correcta anamnesis, una exploración física exhaustiva y la realización de un electrocardiograma, que puede presentar alteraciones inespecíficas en el segmento ST y en ocasiones complejos QRS de bajo voltaje. La radiografía de tórax puede detectar cardiomegalia y signos de congestión venosa en el parénquima pulmonar.

La prueba diagnóstica de referencia para el diagnóstico de la CIA es la biopsia endomiocárdica. No obstante, no se considera de utilidad en la práctica clínica habitual dado que se trata de una prueba agresiva que sólo es capaz de detectar la cardiomiotoxicidad establecida.<sup>27</sup>

#### 1.2.3.1 Pruebas analíticas: biomarcadores

La medición de biomarcadores séricos específicos de daño miocárdico ha sido propuesta como una estrategia atractiva, válida y novedosa en la identificación y monitorización de la cardiomiotoxicidad en pacientes tratados con antraciclinas, debido a su relativa facilidad de uso, capacidad de predicción, precisión y exactitud.

Entre estos biomarcadores destacan la troponina cardíaca y la neurohormona fragmento N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP). La troponina está compuesta por tres subunidades de proteínas (troponina C, I, y T) del músculo estriado cardíaco, regulando el proceso de contracción miocárdica mediada por el calcio. Recientemente se han publicado varios estudios que apoyan el uso de troponina I (TnI) ultrasensible como biomarcador predictivo de cardiomiotoxicidad relacionado con la dosis acumulativa de antraciclinas, con una alta sensibilidad (82%) y especificidad (77%), un valor predictivo positivo cercano al 84% y negativo de aproximadamente el 99%, una mayor reducción de la FEVI y presencia de eventos cardiovasculares.<sup>28,29</sup> Sin embargo, existen datos contradictorios respecto a la correlación de la troponina T con la disfunción ventricular determinada por ecocardiografía, por lo cual los resultados publicados en pacientes con cáncer tratados con doxorubicina no aclaran cuál es el papel de la troponina cardíaca en la detección de cardiomiotoxicidad en estos pacientes.<sup>30-33</sup>

El péptido natriurético tipo B (BNP) y el NT-proBNP se encuentran fundamentalmente en el miocardio ventricular y son liberados en respuesta a un aumento de presión y/o volumen del ventrículo cardíaco. Además de modular la respuesta neurohormonal propia de la insuficiencia cardíaca, se perfilan como biomarcadores con utilidad diagnóstica y pronóstica debido a la asociación entre los valores elevados de NT-proBNP y la gravedad de la disfunción sistólica, siendo predictores de morbi-mortalidad.<sup>34,35</sup> La determinación de NT-proBNP en el suero del paciente es una prueba sencilla y útil para distinguir entre insuficiencia cardíaca

congestiva sintomática y otras causas de disnea, presentando una sensibilidad del 90% y una especificidad del 80-90%. En los últimos años se ha estudiado la utilidad de la determinación de NT-proBNP en pacientes con cáncer tratados con antraciclinas, obteniendo resultados dispares.<sup>31,32,36,37</sup>

En el estudio realizado por nuestro grupo (2011), se analizó de manera prospectiva con un seguimiento de 5 años, la asociación de los niveles de NT-proBNP y la supervivencia de 104 pacientes de un mismo hospital, diagnosticados de linfoma no Hodgkin y tratados con antraciclinas con intención curativa. Treinta y tres pacientes presentaban un índice pronóstico internacional (IPI) bajo, 31 intermedio bajo, 12 intermedio alto y 27 alto. Los niveles medios de NT-proBNP fueron de 210 pg por mililitro (extremos: 9-9102) y fue significativamente mayor en pacientes con enfermedad cardíaca que en aquellos sin afectación cardíaca (1068 pg por mililitro [extremos: 88-7969] vs. 144 pg por mililitro [extremos, 9-9102],  $p = 0,001$ ). Los niveles elevados de NT-proBNP también se asociaron con la afectación de 2 o más sitios extranodales ( $p = 0,002$ ), ECOG de 2 o superior ( $p < 0,001$ ) e índice de comorbilidad de Charlson ajustado por edad de 6 o superior ( $p = 0,003$ ). Las correlaciones entre los niveles de NT-proBNP fueron estadísticamente significativas para la edad ( $r_s = 0,50$ ,  $p < 0,001$ ), lactato deshidrogenasa ( $r_s = 0,44$ ,  $p < 0,001$ ), beta 2-microglobulina ( $r_s = 0,61$ ,  $p < 0,001$ ), albúmina ( $r_s = -0,49$ ,  $p < 0,001$ ) y hemoglobina ( $r_s = -0,60$ ,  $p < 0,001$ ). No se encontró correlación entre los niveles de NT-proBNP y la FEVI ( $r_s = -0,01$ ,  $p = 0,922$ ). El estadístico C identificó el punto de corte de NT-proBNP en 900 pg por mililitro como umbral de discriminación óptimo para la predicción de la supervivencia global (fue significativamente mejor que el IPI [estadístico C (IC 95%), 0,933 (0,896-0,970) vs. 0,808 (0,721-0,895), respectivamente]). La supervivencia global a los 6 y 24 meses fue del 89% (IC 95%, 83-95) y 77% (IC 95%, 67-87), respectivamente.

Los pacientes con NT-proBNP de 900 pg por mililitro o superior tenían un riesgo proporcional de muerte de 14,7 (IC 95%, 5,5-39,8;  $p < 0,001$ ) en relación con aquellos con valores menores. Se estudió el valor pronóstico de los niveles de NT-proBNP según el IPI (figura 3). Aquellos pacientes con IPI bajo o intermedio-bajo y elevados niveles de NT-proBNP tuvieron un riesgo significativamente mayor de muerte por cualquier causa ( $p < 0,001$ ). Además, en el grupo con IPI alto o intermedio-alto, se

observó que los niveles de NT-proBNP iguales o superiores a 900 pg/ml fueron capaces de predecir un alto riesgo de mortalidad por cualquier causa ( $p < 0,001$ ).<sup>38</sup>

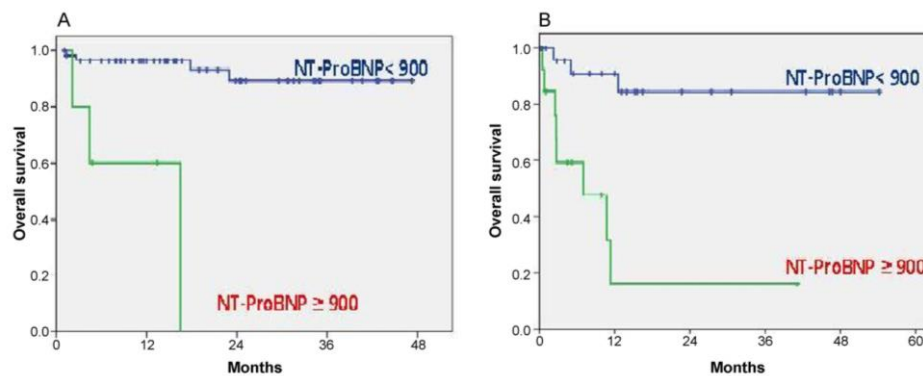


Figura 3. Supervivencia global de acuerdo al índice pronóstico internacional y a los niveles de NT-proBNP. A) Niveles de NT-proBNP de 900 pg por mililitro o superiores fueron asociados de manera significativa con peor supervivencia global en pacientes con IPI entre 0-2 ( $p < 0,001$ ). B) Niveles elevados de NT-proBNP predijeron de manera significativa menor supervivencia global en pacientes con IPI entre 3-5 ( $p < 0,001$ ).

### 1.2.3.2 Pruebas de imagen

Al realizar un estudio diagnóstico de la CIA hay que tener en cuenta:

- 1) Correcta identificación de la insuficiencia cardiaca para iniciar el tratamiento médico de manera precoz.
- 2) Realizar un cálculo preciso de los volúmenes del VI en la evaluación de la remodelación de éste.
- 3) Identificar potenciales situaciones donde los cambios en las condiciones de carga pueden estar jugando un papel en los cambios en la FEVI o en la deformación miocárdica.<sup>39</sup>

Las recomendaciones para la monitorización clínica estándar de los pacientes que reciben antraciclinas, incluyen la valoración cardiaca basal previa al inicio del tratamiento, la monitorización regular durante el mismo y el seguimiento una vez finalizado. Sin embargo, a día de hoy todavía existe controversia respecto a la frecuencia y a las pruebas a emplear.<sup>40,41</sup>

La FEVI ha sido durante muchos años el parámetro más usado y aceptado para medir la función sistólica del ventrículo izquierdo (VI). Es un parámetro útil para monitorizar la CIA, apoyando la decisión de continuar, modificar o suspender el tratamiento con antraciclinas. Sin embargo, el mejor método para medir la FEVI para identificar una lesión cardiovascular temprana, aún no está definido. A día de hoy, sabemos que sólo es capaz de detectar la miocardiopatía ya establecida, ya que la reducción de la FEVI tras el tratamiento quimioterápico se considera un hallazgo tardío.<sup>39,42</sup> El cálculo preciso de la FEVI debe ser hecho con el mejor método disponible en cada centro. Es importante reconocer que, aunque es ideal, la técnica o la experiencia en la interpretación pueden no estar ampliamente disponibles en todos los centros. Algunos estudios han mostrado que la disfunción diastólica se produce antes que la alteración de la FEVI en el desarrollo de la CIA, pero no existe ningún indicador de disfunción diastólica específico para la alteración subclínica.<sup>16</sup>

Históricamente, la ventriculografía o angiocardiografía con radionúclidos (ERNA: *equilibrium radionuclide angiography*) y la tomografía computarizada por emisión de un fotón único (SPECT), es un área de la medicina nuclear que consiste en mostrar la funcionalidad de los ventrículos del corazón y proporcionan cálculos fiables y precisos de la FEVI, permitiendo así el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, aunque existe una amplia investigación en el contexto del cáncer, estas técnicas han sido abandonadas debido a la exposición a la radiación.<sup>39</sup>

La ecocardiografía, particularmente la ecocardiografía 2D (con imágenes bidimensionales), es la técnica de imagen más utilizada para controlar la función cardíaca durante y después de la quimioterapia, así como para el diagnóstico precoz de la disfunción ventricular sistólica y diastólica.<sup>40,43</sup> Es una modalidad no invasiva, ampliamente disponible y reproducible, que permite una medición segura y seriada de la función cardíaca.<sup>42</sup> Evalúa la función sistólica y diastólica, las válvulas cardíacas y el pericardio, ofreciendo así un análisis de diversas manifestaciones de CIA. La desventaja de ésta es la elevada variabilidad intra e inter examinador, que compromete la reproducibilidad del método.

La ecocardiografía 3D o tridimensional es más precisa, sin embargo, se trata de una técnica menos utilizada dado el alto coste y la baja disponibilidad en los centros. Un interesante trabajo reciente realizado en 142 mujeres con cáncer de mama que recibieron antraciclinas, ha sugerido que los valores mínimos de FEVI se identifican mediante ecocardiografía 3D preferiblemente que la ecocardiografía 2D, lo que sugiere que la FEVI medida en 3D puede ser un método útil para identificar lesiones cardíacas tempranas.<sup>44</sup>

En la actualidad, está ampliamente validada la cuantificación de la deformación miocárdica (*Strain global longitudinal, SGL*) mediante ecografía-doppler, como el mejor y más precoz indicador de disfunción ventricular subclínica con FEVI conservada. El *strain* mide la deformación miocárdica sistólica cuando los miocitos se acortan en las dimensiones longitudinal y circunferencial (*strain* negativo) y se engruesan y alargan en dirección radial (*strain* positivo). El SGL se ha evidenciado como superior a la FEVI en la evaluación del paciente tratado con quimioterapia, ya que estudia mejor la mecánica ventricular y posee mayor capacidad de predicción del fallo cardíaco y mortalidad, es útil en la insuficiencia cardíaca aguda, es fiable debido a la poca variabilidad entre observadores, tiene capacidad de detección precoz subclínica de la cardiomiotoxicidad y permite detectar alteraciones sutiles de la función del ventrículo izquierdo.<sup>45,46</sup> Los valores normales mínimos para el SGL son: -16,7% para hombres y -18,5% para mujeres. Una reducción del 15% o superior en el SGL con relación al basal se considera significativa, ya que indicaría disfunción ventricular izquierda subclínica y precedería a una disminución de la FEVI.

En el estudio realizado en el año 2013 por Negishi y col., se evaluaron 81 mujeres tratadas con trastuzumab +/- antraciclinas. Se objetivó que el SGL fue un predictor precoz de CIA, con una sensibilidad del 65% y una especificidad del 94%, independientemente de reducciones posteriores en la FEVI. Estos hallazgos supusieron la base para el consenso de expertos publicado posteriormente, que recomendó el uso del SGL para la vigilancia de la disfunción subclínica del VI para pacientes tratados con antraciclinas o trastuzumab.<sup>47</sup> Sin embargo, esta técnica requiere ecógrafos y ecocardiografistas especializados y no se encuentra disponible en todos los centros.<sup>48-50</sup> Tiene una variabilidad intra e inter observador del 4,9% al 8,6%, inferior a la variabilidad en la medición de la FEVI.<sup>42</sup>

La ventriculografía isotópica es la prueba recomendada en pacientes con mala ventana ecográfica, aunque tampoco es específica para diagnosticar CIA y no es capaz de analizar la deformidad miocárdica.

La resonancia magnética cardíaca y la tomografía con emisión de positrones (PET) con 18-FDGF también son útiles para el diagnóstico, aunque ninguna de estas técnicas es específica para diagnosticar la CIA.

En la Tabla 1 se resumen los diversos métodos de imagen para la detección de la CIA, así como sus ventajas, desventajas y aplicabilidad.

Método	Ventajas	Desventajas	Aplicabilidad
<b>Ecocardiografía bidimensional (2D)</b>	Disponible Permite la repetición seriada Evalúa la anatomía y función	Alta variabilidad Detecciones tardías de alteraciones	Examen de detección Enfermedad establecida
<b>Ecocardiografía 2D + Simpson + Contraste</b>	Mejora la precisión respecto a la ecocardiografía 2D	Coste más elevado Mayor tiempo de examen	Permite una evaluación precisa con tecnología más simple y accesible
<b>Ecocardiografía tridimensional (3D)</b>	Precisión y reproducibilidad cercana a la resonancia magnética cardíaca	Baja disponibilidad	Detección precisa
<b>Strain 2D</b>	Detecta disfunciones subclínicas	Baja disponibilidad Depende de la ventana ecocardiográfica	Detección inicial de pacientes que necesitarán seguimiento
<b>Ventriculografía con radionúclidos</b>	Excelente precisión y reproducibilidad	Baja disponibilidad No evalúa otras estructuras, como las válvulas y el pericardio	En duda sobre las mediciones ecocardiográficas de la FEVI Inadecuada calidad de la imagen ecocardiográfica
<b>Imagen de resonancia magnética cardíaca</b>	De elección para evaluar volúmenes y FEVI Permite el diagnóstico de otras etiologías de cardiomiopatías Permite la caracterización de tejidos	Baja disponibilidad Tiempo de examen largo Coste elevado	En dudas etiológicas En duda sobre las mediciones ecocardiográficas de la FEVI

Tabla 1. Ventajas, desventajas y aplicabilidad de los métodos de imagen para la detección de cardiomiotoxicidad relacionada con las antraciclinas.

#### 1.2.4 Medidas de prevención, monitorización y manejo de la CIA

Ante el aumento de pacientes supervivientes al cáncer, a menudo con enfermedades cardiovasculares o factores de riesgo preexistentes o nuevos, y al conocimiento de la CIA como un efecto adverso frecuente y esperado, ha surgido la necesidad de una nueva especialidad en el ámbito de la atención cardiovascular. Esta especialidad denominada “Cardio-Onco-Hematología” aborda las necesidades cardiovasculares (CV) de los pacientes con cáncer y optimiza su asistencia con un enfoque multidisciplinario. Esta nueva disciplina tiene como objetivo prestar una asistencia CV integral a estos pacientes desde su diagnóstico hasta la supervivencia posterior. El centro de interés principal consiste en estratificar el RCV, la supervisión CV previa, durante y después del tratamiento del cáncer y el tratamiento de la enfermedad CV preexistente y de nuevo diagnóstico. La clave en la prevención está en la individualización del riesgo cardiotoxico de cada paciente (en base a factores reconocidos como la edad, el sexo, la irradiación mediastínica previa, el tipo de fármaco, la dosis acumulada, la cardiopatía asociada previamente) y el riesgo potencial cardiotoxico de cada quimioterápico.<sup>19</sup>

La mejor estrategia de prevención de la CIA es limitar la dosis acumulada de antraciclinas. Los primeros estudios retrospectivos demostraron que la CIA y la IC sintomática eran irreversibles y estaban relacionadas con la dosis acumulada de adriamicina de forma exponencial, describiendo una incidencia media del 5,1% con dosis de antraciclinas de 400 mg/m<sup>2</sup>, aumentando hasta el 18% cuando las dosis de antraciclinas superaban los 550-600 mg/m<sup>2</sup>.<sup>2,19,25,51,52</sup> Por este motivo, se recomendó limitar la dosis acumulada hasta un máximo de 450-500 mg/m<sup>2</sup>. Sin embargo, estudios prospectivos más recientes han evidenciado que la toxicidad cardiaca es más frecuente que la reportada y puede desarrollarse con dosis acumuladas menores que las previamente establecidas, describiendo un 7% de cardiomiotoxicidad asintomática grado II, según los criterios de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer, y un 27% de ICC sintomática de aparición aguda tras la finalización del tratamiento quimioterápico con antraciclinas.<sup>2,53-55</sup>

Otra medida propuesta es la reducción de dosis y/o de ciclos, así como la administración de la antraciclina en infusión continua frente a la administración rápida (*en bolus*). La infusión continua de doxorubicina en adultos ha demostrado ser eficaz y tener menos efectos secundarios, en especial relacionados con la cardiomiotoxicidad



aguda, en parte debido a la ausencia de un pico muy elevado en la concentración plasmática.<sup>56</sup> Cabe destacar que la antraciclina en infusión continua no se ha confirmado beneficiosa en el caso de niños con leucemia linfoblástica aguda.<sup>57</sup>

El uso de agentes cardioprotectores previo al tratamiento con antraciclinas, como el dexrazoxano, un quelante del hierro habitualmente utilizado en pacientes con neoplasia de mama y en leucemias agudas infantiles, ha demostrado un efecto cardioprotector por sus propiedades antioxidantes, sin modificar la respuesta a la quimioterapia administrada.<sup>58,59</sup> Sin embargo, las guías de la Sociedad Americana de Oncología sólo recomiendan su uso en aquellos pacientes que han recibido unas dosis acumuladas de doxorubicina superiores a 300 mg/m<sup>2</sup>, y que deben continuar recibiendo tratamiento con antraciclinas.<sup>60</sup>

Otra estrategia de prevención es el uso de nuevos fármacos como las antraciclinas liposomales, que han demostrado en estudios pre-clínicos y clínicos una menor toxicidad cardiaca manteniendo las mismas respuestas al tratamiento en pacientes con neoplasia de mama y con linfomas no Hodgkin que requerían quimioterapia con esquemas basados en antraciclinas.<sup>61-67</sup> Estos hallazgos también se han objetivado en pacientes de edad avanzada y frágiles, como recoge el estudio de la Dra. Gimeno (2011), donde se evaluaron de manera prospectiva 35 pacientes de edad avanzada con LNH y con comorbilidades limitantes, con un seguimiento de 6 años y tratados con CHOP-modificado (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) +/- R (rituximab) con dosis intermedias de doxorubicina liposomal no pegilada. Se concluyó como una alternativa eficaz, segura y bien tolerada para este tipo de pacientes, con una tasa de respuesta global (RG) del 86%, supervivencia libre de progresión (SLP) del 58% y supervivencia global (SG) del 70% a los 2 años.<sup>68</sup>

El uso de fármacos cardioprotectores constituye otro mecanismo de protección validado. Recientemente, el grupo de trabajo de la doctora Cardinale, ha demostrado que la CIA es potencialmente reversible, dependiendo básicamente del tiempo en que se demora el inicio de tratamiento específico para la insuficiencia cardiaca, utilizando beta-bloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, siendo prácticamente irreversible si el tratamiento se inicia después de 6 meses tras finalizar la quimioterapia. A pesar de estos datos, tan sólo el 42% de los pacientes asintomáticos son derivados a una consulta de Cardiología y de ellos, sólo el 31% reciben tratamiento precoz.<sup>28,69-72</sup>

## 1.3 Riesgo cardiovascular

Los principales factores de RCV son: dislipemia, tabaquismo, hipertensión arterial y diabetes mellitus. Existen otros factores de riesgo secundarios, como la edad, género masculino, sedentarismo, obesidad y síndrome plurimetabólico; y otros muchos factores de RCV pero con menor responsabilidad en el desarrollo de la enfermedad coronaria.<sup>14</sup>

### 1.3.1 Funciones de riesgo cardiovascular

Las funciones de RCV han sido desarrolladas para evaluar la probabilidad de que un individuo presente el acontecimiento de interés (coronario, CV, etc.), en un intervalo de tiempo (generalmente 10 años), según el nivel de exposición a diferentes factores de riesgo que esa persona tenga. El cálculo del RCV mediante funciones de riesgo cardiovascular es fundamental como estrategia de prevención primaria. No obstante, las funciones de riesgo tienen limitaciones a tener en cuenta, siendo la más importante su baja sensibilidad, de manera que gran parte de los acontecimientos coronarios o CV se presentan en el grupo de la población con riesgo intermedio.<sup>73</sup>

Actualmente, en España se utilizan sobre todo tres funciones:<sup>74</sup>

- SCORE, que estima el riesgo de mortalidad cardiovascular a 10 años en la población de 35-64 años
- Framingham original, que estima el riesgo de acontecimientos coronarios mortales o no a 10 años en la población de 35-74 años
- REGICOR (Registre Gironí del Cor), que es el *score* de Framingham calibrado con datos de Girona (2003)

Además de la adaptación y la calibración de las funciones de RCV validadas para las diferentes poblaciones, es especialmente relevante el desarrollo de nuevas funciones de RCV para países con una baja incidencia cardiovascular y mortalidad.

#### 1.3.1.1 Estudio FRESCO

En nuestro entorno, se ha desarrollado el estudio FRESCO (Función de Riesgo Española de acontecimientos COronarios)<sup>75</sup> con el objetivo de realizar una función de riesgo validada de la población española de entre 35 y 79 años, de enfermedad coronaria y accidente cerebro-vascular (ACV). El riesgo de los individuos entre 35-74 años se comparó con la función de riesgo validada del REGICOR.

Este estudio, reúne datos de 11 cohortes de 7 regiones españolas (Islas Baleares, Cataluña, Andalucía, Murcia, Castilla la Mancha, Navarra y Aragón) representativas de la población, de entre 35 y 79 años, reclutadas entre los años 1992 y 2005. Los datos de los pacientes se encuentran recogidos en la figura 4.

Todos los participantes (50.408, 53,8% mujeres) fueron seguidos durante una media de 9,3 años (447.516 personas/año), determinando los eventos coronarios fatales y no fatales y ACV fatales y no fatales. Se registraron las variables de tabaquismo, diabetes, presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD), perfil lipídico, e índice de masa corporal (IMC). Los pacientes en tratamiento hipolipemiante fueron excluidos del análisis.

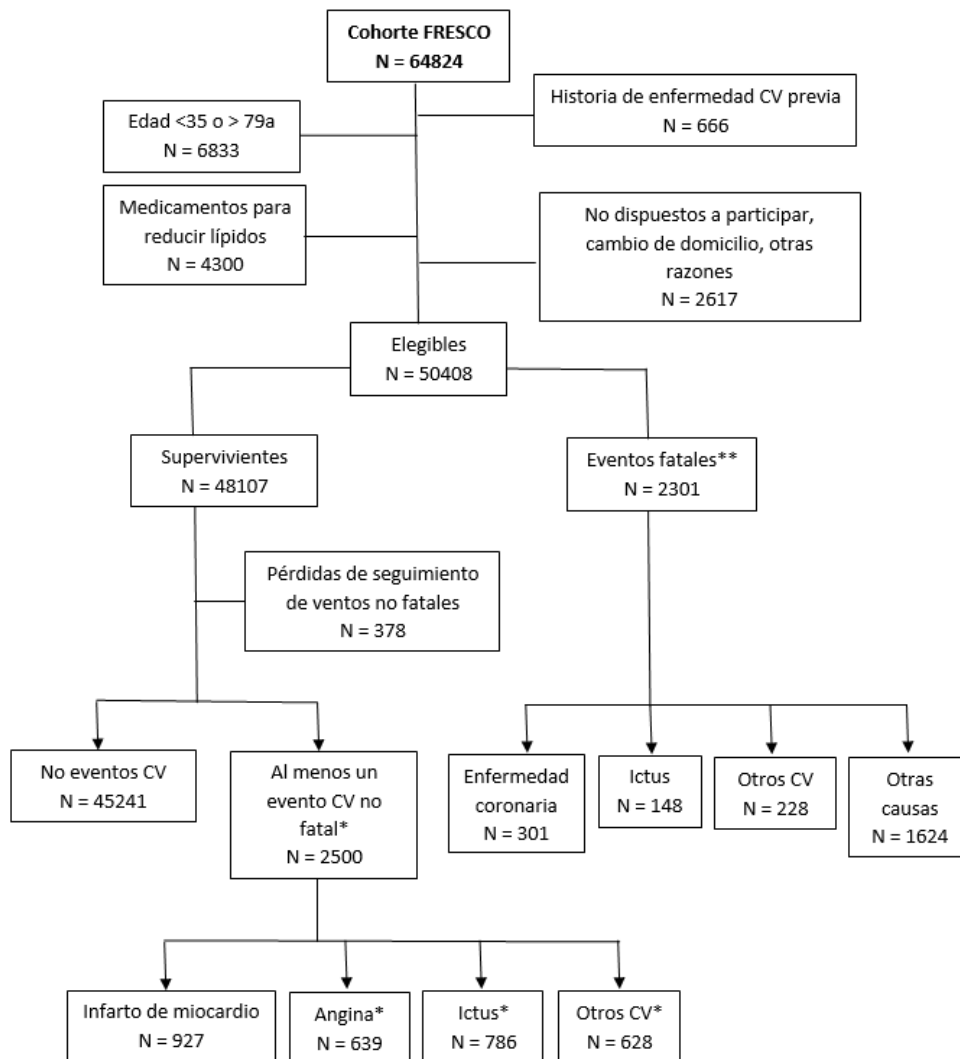
La incidencia de enfermedad coronaria y de ACV a los 10 años se estimó mediante modelos de regresión de Cox utilizando medias de covariantes. Se confeccionaron dos modelos de riesgo para sexos. Ambos fueron ajustados según enfermedad coronaria y ACV. El modelo A se ajustó por edad, tabaquismo e IMC; y el modelo B, por edad, tabaquismo, diabetes, PAS, colesterol, HDL-colesterol, y por interacciones como fármacos antihipertensivos según PAS, la edad por tabaquismo y la edad por PAS. Según esto, en 9,3 años de seguimiento se acumularon 2.973 eventos cardiovasculares, de los cuales 378 (0,054%) fueron fatales. El estadístico C mejorado del modelo A al modelo B en enfermedad coronaria fue de 0,66 a 0,71 en varones y de 0,70 a 0,74 en mujeres y en el caso de enfermedad coronaria combinado con ACV los resultados fueron de 0,68 a 0,71 en varones y de 0,72 a 0,75 en mujeres, pero no, en cambio, cuando se calculó para ACV únicamente. En este aspecto, cabe destacar que las variables relacionadas con los lípidos no se asociaron con la mayor posibilidad de presentar ACV, el cual estuvo principalmente asociado con la edad, el tabaquismo (mujeres), PAS (en varones) y la presencia de diabetes.

Como conclusión, se afirma que estas funciones de riesgo estiman fielmente el riesgo de enfermedad coronaria y de ACV a los 10 años en la población adulta (35-79 años) del sur de Europa, teniendo una buena calibración para predecir el riesgo observado en el modelo B. La función de Framingham-REGICOR hace una predicción coronaria parecida en el subgrupo entre 35-74 años, pero tiende a sobrestimar el riesgo en la población española, probablemente debido a la mejoría de los factores de riesgo y a la disminución de la enfermedad coronaria en la población utilizada en el FRESCO,

frente a la población del Framingham-REGICOR (1990). Esta ecuación del riesgo tiene la ventaja, frente a las conocidas en nuestro país, de que minimizan la variabilidad del RCV entre poblaciones, si bien al utilizar cohortes diferentes puede generar una cierta heterogeneidad en los datos introducidos.

A día de hoy, la función FRESCO se encuentra validada como función de RCV en España.

Es posible calcular de manera automática el score FRESCO mediante el acceso a la web: [apps.datarus.eu/calculadorafresco/](http://apps.datarus.eu/calculadorafresco/).



\*Los participantes pueden haber presentado más de un evento

\*\*Eventos fatales considerados en participantes sin únicos eventos previos no fatales

Figura 4. Diagrama de flujo de la selección de participantes en el estudio FRESCO

## 1.4 Linfoma difuso de células grandes B

### 1.4.1 Descripción y epidemiología

El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es el subtipo de LNH más frecuente en adultos. Representa alrededor del 30% de los LNH<sup>1,2</sup> y hasta el 80% de los linfomas agresivos en este grupo de edad. Su incidencia aumenta con la edad desde 0,3/100.000/año (entre los 35–39 años) a 26,6/100.000/año (entre los 80–84 años). Más del 50% de los pacientes con LDCGB son mayores de 60 años, por lo que constituyen un desafío terapéutico.

Su etiología es desconocida, aunque se han implicado factores genéticos, inmunológicos e infecciosos, como demuestra la mayor incidencia en familiares de pacientes con LDCGB, la asociación de este tipo de linfoma con enfermedades autoinmunes o en aquellos con infecciones por virus, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus de Epstein-Barr (VEB).<sup>76,77</sup>

La entidad ha recibido diversas denominaciones a lo largo de las clasificaciones, tal y como se muestra en la tabla 2, hasta que la clasificación REAL (1994) y la WHO (2001) lo denominaron definitivamente linfoma difuso de células grandes B, el cual se mantiene hasta la actualidad.<sup>78–80</sup>

<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ <b>Rappaport</b> (1966): linfoma histiocítico difuso</li> <li>◆ <b>Kiel</b> (1974):               <ul style="list-style-type: none"> <li>•Linfoma centroblástico</li> <li>•Linfoma inmunoblástico-B</li> <li>•Linfoma anaplásico de células grandes-B</li> </ul> </li> <li>◆ <b>Luke-Collins</b> (1974):               <ul style="list-style-type: none"> <li>•Linfoma de células centro-foliculares grandes hendidas</li> <li>•Linfoma de células centro-foliculares grandes no hendidas</li> <li>•Linfoma inmunoblástico-B</li> </ul> </li> <li>◆ <b>Working Formulation</b> (1982):               <ul style="list-style-type: none"> <li>•Linfoma difuso mixto de células grandes y pequeñas (grupo F)</li> <li>•Linfoma difuso de células grandes (grupo G)</li> <li>•Linfoma de células grandes inmunoblástico (grupo H)</li> </ul> </li> <li>◆ <b>REAL</b> (1994) y OMS (2001):               <ul style="list-style-type: none"> <li>•Linfoma difuso de células grandes B</li> </ul> </li> <li>◆ <b>OMS</b> (2008):               <ul style="list-style-type: none"> <li>•Linfoma difuso de células grandes B, NOS (<i>not otherwise specified</i>)</li> </ul> </li> </ul>
---

Tabla 2. Evolución del LDCGB en la clasificación de las neoplasias linfoides.

### 1.4.2 Clasificación

Se trata de una entidad heterogénea, actualmente considerado un síndrome clínico-patológico. En la tabla 3 se muestra la clasificación de la WHO 2017, donde se pone de manifiesto dicha heterogeneidad.<sup>81</sup>

<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Linfoma difuso de células grandes B, NOS           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Variantes morfológicas:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Centrolástico</li> <li>▫ Inmunoblástico</li> <li>▫ Anaplásico</li> <li>▫ Otras variantes raras</li> </ul> </li> <li>• Subtipos moleculares:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Subtipo de células B del centro germinal</li> <li>▫ Subtipo de células B activadas</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>◆ Otros linfomas de células grandes B           <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Linfoma B rico en células T e histiocitos</li> <li>▫ Linfoma B difuso de célula grande primario del SNC</li> <li>▫ Linfoma B difuso de célula grande primario cutáneo de tipo pierna</li> <li>▫ Linfoma B difuso de célula grande asociado con VEB, NOS</li> <li>▫ Linfoma B difuso de célula grande asociado con inflamación crónica</li> <li>▫ Granulomatosis linfomatoide</li> <li>▫ Linfoma B de célula grande con reordenamientos de IRF4</li> <li>▫ Linfoma B de célula grande primario mediastínico (tímico)</li> <li>▫ Linfoma B de célula grande intravascular</li> <li>▫ Linfoma B de célula grande ALK positivo</li> <li>▫ Linfoma plasmablástico</li> <li>▫ <i>Linfoma B de célula grande HHV8 positivo, NOS</i></li> <li>▫ Linfoma primario de cavidades</li> </ul> </li> <li>◆ Linfoma de célula B de alto grado           <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Linfoma B de alto grado con reordenamientos de MYC y BCL2 y/o BCL6 (DH/TH)</li> <li>▫ Linfoma B de alto grado NOS</li> </ul> </li> <li>◆ Linfoma de célula B, inclasificable           <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Linfoma B inclasificable con rasgos intermedios entre Linfoma de Hodgkin clásico y Linfoma B difuso de célula grande</li> </ul> </li> </ul>
---

Tabla 3. Clasificación de los linfomas de células grandes B de la WHO 2017 (cuarta edición, Lyon, Francia). La letra cursiva indica que se trata de una entidad provisional.

### 1.4.3 Factores pronósticos

#### a) Clínicos

El pronóstico del LDCGB se ha establecido de manera tradicional en torno a la presencia de factores clínicos y biológicos clásicos, combinados en índices pronósticos.

El IPI, expuesto en la tabla 4, continúa siendo la herramienta clínica pronóstica más importante, de fácil aplicabilidad y extensamente validada.<sup>82</sup> En la tabla 5 se muestra la supervivencia relacionada con la puntuación obtenida en el IPI.

Factor de Riesgo	Puntos
Edad >60 años	1
<b>Estadio Ann Arbor III o IV</b>	1
<b>LDH (lactato deshidrogenasa) elevada</b>	1
Áreas extraganglionares afectas >1	1
<b>Performance Estatus por ECOG <math>\geq 2</math></b>	1

Las variables en negrita representan el IPI ajustado a la edad (aaIPI), que constituye una modificación del IPI original para pacientes  $\geq 60$  años e incluye sólo 3 factores.

Tabla 4. IPI.

Grupo de riesgo	IPI	Supervivencia Libre de Eventos a 5 años (%)	
		Sin rituximab	Con rituximab
<u>Riesgo bajo</u>	0-1	68	80
<u>Riesgo intermedio/bajo</u>	2	48	62
<u>Riesgo intermedio/alto</u>	3	39	50
<u>Riesgo alto</u>	4-5	20	47

Tabla 5. Supervivencia de acuerdo al IPI.

Con el propósito de conseguir estratificar mejor el riesgo, principalmente para identificar a los pacientes de peor pronóstico, se han desarrollado con posterioridad otros índices pronósticos como el R-IPI (IPI revisado).<sup>83</sup> NCCN-IPI<sup>84</sup> (*National Comprehensive Cancer Network*) y GELTAMO-IPI,<sup>85</sup> entre otros. Actualmente, las decisiones terapéuticas en base a estos índices únicamente se aplican en el contexto de los ensayos clínicos.

## b) Biológicos

Los genes más comúnmente afectados en el LDCGB son el BCL-6 (30% de los casos), el BCL-2 (20% de los casos) y el c-MYC (5-10% de los casos), siendo este último el que se asocia a un peor pronóstico.<sup>86</sup> Desde el punto de vista clínico se caracterizan por un curso agresivo, mala evolución con tratamiento convencional y supervivencia global media menor de 1,5 años con tratamiento inmuno-quimioterápico estándar.

- Linfomas Doble Hit: son aquellos en los que el reordenamiento del c-MYC (detectable por citogenética convencional o por FISH) se asocia con otra alteración molecular (reordenamiento del BCL 2 o BCL 6).<sup>87,88</sup>

- Linfomas Triple Hit: linfomas en los que se objetiva el reordenamiento del c-MYC, BCL2 y BCL6.<sup>89</sup>

Utilizando técnicas de microarray se pueden clasificar de acuerdo a su origen: el tipo GCB (*Germinal Center B cell like*) o de Centro Germinal y el tipo ABC (*Activated B cell like*) o de Célula B Activada o no-GCB.<sup>90,91</sup> La variante ABC muestra diferencias pronósticas significativas, con resultados inferiores en supervivencia libre de progresión a tres años (40% en variante ABC frente al 75% en GCB) y supervivencia global.<sup>92</sup>

Como ya se ha mencionado previamente, el LDCGB presenta una gran heterogeneidad genética y fenotípica. Esto refleja la existencia de distintos subtipos genéticos que adquieren alteraciones genéticas somáticas características para converger en el fenotipo del LDCGB. En paralelo, la genómica y los análisis proteómicos han identificado conjuntos multiproteicos que coordinan la señalización de supervivencia oncogénica en el LDCGB.<sup>92,93</sup> En un trabajo reciente de Schmitz y col. los tumores se clasificaron según el mismo subtipo genético si compartían múltiples alteraciones genéticas recurrentes. Así, se distinguieron cuatro subtipos genéticos del LDCGB: MCD (mutaciones en MYD88L265P y CD79B), BN2 (translocaciones de BCL6 y mutaciones en NOTCH2), N1 (mutaciones en NOTCH1) y EZB (mutaciones en EZH2 y translocaciones de BCL2). Estos subgrupos no solo diferían profundamente en las alteraciones genéticas, sino también en la expresión génica y en los resultados clínicos después del tratamiento con inmunoquimioterapia estándar.<sup>92,93</sup>



#### 1.4.4 Tratamiento

El tratamiento del LNH se convirtió en el centro de atención de manera fortuita. Al final de la Segunda Guerra Mundial, se observó que los agentes alquilantes utilizados en la guerra química causaban úlceras, infecciones y alopecia entre los internos de los campos de concentración. Posteriormente, el nitrógeno gas mostaza y sus derivados se utilizaron para el tratamiento de trastornos linfoproliferativos y muchos otros cánceres en la década de 1950,<sup>94</sup> pero con tasas de remisiones completas muy pobres. Por este motivo, se continuó buscando fármacos y combinaciones de agentes quimioterapéuticos más eficaces que pudieran utilizarse para el tratamiento del LNH agresivo.

En 1972, Levitt y col. fue la primera vez que habló de manera convincente a cerca de la curabilidad de los LNH agresivos.<sup>95</sup> Los pacientes fueron tratados con un régimen que llegó a conocerse como COMLA (ciclofosfamida, vincristina, metotrexato, leucovorina, citarabina). En 1975, DeVita y col. publicó un artículo en el que se describió la curación del "linfoma histiocítico difuso" avanzado con COPP (ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona), alcanzando una tasa de respuesta completa del 60%.<sup>96</sup> En 1976, el régimen CHOP descrito por McKelvey y col.,<sup>97</sup> se convirtió rápidamente en el tratamiento más utilizado para los linfomas agresivos de células grandes. De 204 pacientes evaluables tratados con CHOP se objetivó una tasa de remisiones completas del 71% y una tasa de respuestas globales del 92%.

Durante la década siguiente, se desarrollaron muchos otros regímenes para el tratamiento de la enfermedad, que en ese entonces se llamaba linfoma difuso de células grandes o linfoma inmunoblástico. En estos regímenes se incluyeron MACOP-B (metotrexato, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona, bleomicina, leucovorina),<sup>98</sup> ProMACE-CytaBOM (prednisona, doxorubicina, ciclofosfamida, ciclofosfamida bleomicina, vincristina, metotrexato, leucovorina),<sup>99</sup> y m-BACOD (metotrexato, bleomicina, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, dexametasona, leucovorina).<sup>100</sup> Ninguno de estos regímenes mostró superioridad en cuanto a la tasa de respuesta completa, tiempo hasta el fracaso del tratamiento y supervivencia global, frente al CHOP, el cual basado en una menor toxicidad se convirtió en el tratamiento estándar.<sup>101</sup>

En 1997 se describieron los primeros resultados del rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20) en el tratamiento de los linfomas B. Debido a su eficacia y baja toxicidad, rápidamente pasó a formar parte del tratamiento de los linfomas B indolentes en recaída. En 2002, Bertrand Coiffier y Flix Reyes fueron los primeros en demostrar que la adición del R al régimen CHOP mejoró la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en pacientes mayores de 60 años con LDCGB.<sup>102</sup> Esta combinación se convirtió en el tratamiento estándar para esta indicación. En un artículo reciente de la revista *Immunity & Aging*, se señala al R-CHOP como tratamiento de primera línea incluso en pacientes de edad avanzada (mayores de 80 años).<sup>103</sup> Posteriormente, también se demostró la superioridad del R-CHOP frente al CHOP en pacientes más jóvenes.<sup>104</sup> El trabajo del grupo francés GELA sentó las bases para que el R-CHOP-21 sea el actual estándar de tratamiento. Este estudio reunió pacientes mayores de 60 años en estadios II, III y IV y observó que la adición de R al régimen CHOP mejoraba tanto las tasas de RC (76 vs 63 %,  $p = 0,005$ ) como la SG a dos años (70% vs 57%,  $p = 0,007$ ) y a 10 años (43,5% vs 27,6%).<sup>105</sup>

En la actualidad, existen múltiples fármacos en estudio que representan una terapéutica válida en el LDCGB, tanto en aquellos de elevada agresividad, en refractarios/recaídos y en pacientes de edad avanzada. Algunos de los objetivos terapéuticos actuales en el LDCGB de tipo GCB son: la inhibición de PI3K/Akt/mTOR<sup>106,107</sup> (idelalisib,<sup>108,109</sup> MK-2206<sup>107,110</sup> y everolimus o temsirolimus,<sup>111,112</sup> respectivamente); la inhibición de BCL-2 (navitoclax<sup>113</sup> y venetoclax)<sup>107,114</sup>; y la inhibición de BCL-6<sup>115,116</sup>. En el LDCGB de tipo ABC: la inhibición de la vía NF- $\kappa$ B, (bortezomib<sup>117</sup>, carfilzomib y lenalidomida<sup>107</sup>), la inhibición de BTK (ibrutinib)<sup>107,118</sup>, la inhibición de PKC- $\beta$  (enzastaurin, sotrastaurin),<sup>119,120</sup> inhibición de MALT-1<sup>121</sup> y la inhibición de JAK-STAT (ruxolitinib, pacritinib).<sup>107,122</sup>

Sin embargo, a pesar de situarnos en la era molecular que nos permite identificar a aquellos pacientes con un pronóstico desfavorable, todavía estamos algo lejos de una medicina de precisión en el tratamiento de primera línea del LDCGB y hoy en día las antraciclinas siguen siendo uno de los fármacos esenciales en el tratamiento de primera línea del LDCGB.

## 2. HIPOTÉISIS DE TRABAJO

## 2.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO

Las antraciclinas continúan siendo un fármaco esencial en los esquemas actuales de tratamiento de primera línea del LDCGB. La CIA es un fenómeno conocido desde hace tiempo. No obstante, su impacto en pacientes con linfoma se basa fundamentalmente en estudios retrospectivos, que incluían poblaciones muy heterogéneas, diferentes esquemas de tratamiento, monitorización y seguimiento muy variable, y sobre todo sin consenso en la definición de cardiomiotoxicidad. Además, el concepto de que la cardiomiotoxicidad por antraciclinas es irreversible ha cambiado en la última década. Así, la detección y tratamiento precoz de la CIA es de especial relevancia en estos pacientes con linfomas potencialmente curables.

En un estudio de nuestro grupo, se evidenció que los niveles de NT-proBNP de 900 pg por mililitro o superiores estuvieron asociados de manera significativa a peor supervivencia libre de progresión y global, pero no se estudió en particular el impacto que pudiera tener la CIA en la supervivencia.

La evaluación del RCV se ha convertido en el método más aceptado para predecir el RCV de un paciente. Las tablas de Framingham fueron las pioneras, si bien se han desarrollado otras herramientas adaptadas a poblaciones concretas. La escala FRESCO ha sido aceptada como función de RCV para la población española de 35 a 79 años, utilizando factores de riesgo simples y de fácil acceso, pudiendo ser calculada automáticamente mediante sistemas electrónicos de registros médicos.

Por todo ello, planteamos la siguiente hipótesis:

- La determinación del NT-proBNP previo al tratamiento quimioterápico combinado con la escala FRESCO en pacientes diagnosticados de LDCGB y tratados con antraciclinas, pueden ser utilizados para identificar pacientes con diferente riesgo de cardiomiotoxicidad inducida por antraciclinas.

### 3. OBJETIVOS

### **3.1 Objetivo principal:**

- Determinar la utilidad de N-terminal del péptido natriurético cerebral y de la escala de riesgo cardiovascular FRESCO en la predicción de riesgo de cardiotoxicidad en pacientes con LDCGB tratados en primera línea con inmunoterapia con antraciclinas.

### **3.2 Objetivos secundarios:**

- Identificar los valores de NT-proBNP y de FRESCO que puedan establecer grupos de pacientes con un riesgo de cardiotoxicidad diferencial.
- Evaluar el impacto en el tiempo del riesgo de cardiotoxicidad por NT-proBNP y FRESCO en estos pacientes.
- Explorar la influencia del NT-proBNP de final de tratamiento en el riesgo de cardiotoxicidad, así como su relación con otras variables.

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

## 4.1 Diseño del estudio, elegibilidad de participantes y reclutamiento

Se trata de un estudio observacional que se llevó a cabo en el Hospital del Mar de Barcelona, España. Se identificaron a todos los pacientes diagnosticados de LDCGB y confirmados histológicamente según los criterios de la OMS, que habían sido tratados con antraciclinas entre mayo de 2004 y mayo de 2014.

Nuestros criterios de elegibilidad fueron los siguientes: pacientes de edad superior a 18 años, diagnosticados de LDCGB no tratado previamente y que hubieran recibido tratamiento quimioterápico de primera línea con antraciclinas.

Los criterios de exclusión fueron: esquema de quimioterapia que no contuviera antraciclinas, tratamiento sin intención curativa (paliativo), positividad del virus de inmunodeficiencia humana, estado funcional según la escala ECOG igual o superior a 4 y una esperanza de vida inferior a 3 meses.

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético Institucional del Hospital del Mar, y todos los participantes proporcionaron su consentimiento informado por escrito.

## 4.2 Tratamiento

El tratamiento para el LDCGB se administró de acuerdo con las directrices institucionales, teniendo en cuenta las características biológicas del linfoma y la edad y/o estado funcional de los pacientes.

Se utilizaron los siguientes regímenes: R-CHOP (que contiene doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> día 1) administrado cada 2 (R-CHOP14) ó 3 (R-CHOP21) semanas, R-EPOCH dosis ajustadas (doxorubicina 10 mg/m<sup>2</sup> IV del día 1-4 en perfusión continua), R-miniCHOP (doxorubicina 25 mg/m<sup>2</sup> día 1) o R-CMyOP (contiene doxorubicina liposomal no pegilada 30 mg/m<sup>2</sup> día 1).

Ningún paciente recibió tratamiento de protección cardíaca durante el período de estudio.

Algunos pacientes recibieron radioterapia mediastínica, segundas o posteriores líneas de tratamiento quimioterápico como resultado de la falta de respuesta o recaída, y una minoría de pacientes precisó trasplante autólogo o alogénico de precursores hematopoyéticos.



### **4.3 Seguimiento: evaluación cardíaca, definición de cardiomiotoxicidad y muerte**

La FEVI se evaluó mediante ecocardiografía transtorácica (General Electric, Vivid 7) previo al inicio de la quimioterapia y una vez finalizado el tratamiento quimioterápico. Posteriormente cada 12 meses durante 2 años, y más adelante cada 2 años o cuando fuera requerido debido a la situación clínica. Se siguieron las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía en relación al informe estandarizado de la ecocardiografía transtorácica del adulto.

El límite inferior del valor normal de la FEVI de la institución fue del 55%. En el momento del diseño del estudio, faltaba una definición de consenso para la cardiomiotoxicidad o disfunción ventricular izquierda inducida por la quimioterapia y decidimos utilizar una modificación de la definición propuesta por el Comité de Revisión y Evaluación Cardíaca que supervisa los ensayos clínicos de trastuzumab.

La cardiomiotoxicidad, el objetivo principal del estudio, se definió como una FEVI <55%, una disminución del 15% o superior de la FEVI si la FEVI basal era <55% o evidencia clínica de insuficiencia cardíaca.

También se registraron el estado vital y la causa de muerte en los casos mortales.

### **4.4 NT-proBNP**

Los niveles de NT-proBNP se determinaron de manera prospectiva en el momento del diagnóstico, siempre antes del inicio de la quimioterapia. Los niveles sanguíneos de NT-proBNP (determinados en el suero por inmunocromatografía (Elecsys 2010 System® [Roche Diagnostics]) se analizaron previo al inicio del tratamiento, tras finalizar éste, posteriormente cada 12 meses durante 2 años, y después cada 2 años o cuando fuera necesario. Los niveles de NT-proBNP no se utilizaron para decidir el esquema de quimioterapia.

### **4.5 Factores de riesgo cardiovascular y estimación de riesgos**

Se realizó una revisión detallada de los registros clínicos para recopilar datos demográficos e historia clínica, haciendo hincapié en la presencia de enfermedades cardíacas preexistentes, eventos isquémicos y no isquémicos, y accidentes

cerebrovasculares. También se registraron los factores de RCV clínicos, como son la diabetes, la hipertensión y la dislipemia, y los factores de riesgo del estilo de vida, como el tabaquismo y el sobrepeso/obesidad.

El RCV se estimó utilizando la escala de riesgo FRESCO, que estima el riesgo coronario en 10 años y ha sido desarrollada y validada para su uso en una población típica del sur de Europa de 36 a 79 años. Para este estudio, la escala de riesgo FRESCO (evalúa la edad, el sexo, la historia de tabaquismo y el índice de masa corporal) se calculó utilizando las variables en la entrada de datos del estudio. Se consideró que los pacientes menores de 36 años tenían 36 años y que los mayores de 79 años tenían 79 años.

#### **4.6 Análisis estadístico**

Las variables continuas se resumieron como media y desviación estándar o mediana y cuartiles si no seguían una distribución normal, mientras que las variables categóricas se describieron como proporciones. Para comparar las medias, medianas o proporciones entre grupos, se realizaron pruebas T de Student, U de Mann-Whitney o chi-cuadrado para variables normales, variables de distribución no normal y categóricas, respectivamente. Al comparar más de dos grupos, se utilizaron ANOVA y Kruskal-Wallis en lugar de las pruebas de T de Student y U de Mann-Whitney, respectivamente.

Para evaluar la asociación entre el NT-proBNP, la puntuación de riesgo FRESCO y el tiempo hasta la CIA o el tiempo hasta la muerte, se utilizaron modelos de regresión proporcional de Cox que incluían las dos variables predictivas y se consideró el riesgo competitivo entre los dos resultados. Las escalas de riesgo NT-proBNP y FRESCO se consideraron variables continuas y categóricas. El NT-proBNP se transformó en  $\log_2$  para lograr la normalidad y se seleccionó un logaritmo de 2 bases para facilitar la interpretación. Se comprobó la suposición de linealidad del efecto de NT-proBNP transformado en  $\log_2$  utilizando un modelo de regresión proporcional de Cox mediante el empleo de splines. Se definieron dos categorías de puntuación de riesgo NT-proBNP y FRESCO, usando los siguientes puntos de corte:  $>600$  pg/ml y  $>4,5\%$ , respectivamente. El valor del punto de corte para NT-proBNP se eligió según los criterios de máxima verosimilitud, mientras que la puntuación de riesgo FRESCO  $>4,5\%$  es el umbral utilizado para separar las categorías de riesgo bajo e intermedio. Se

probó la posible interacción entre NT-proBNP y la puntuación de riesgo FRESCO. La discriminación se evaluó por el área bajo la curva ROC (AUC) teniendo en cuenta la censura con el paquete pROC R. La reclasificación, es decir, la mejora en la adición de NT-proBNP a las puntuaciones de riesgo de FRESCO para predecir la CIA o la muerte, se estimó mediante el índice de reclasificación neto categórico tomando como puntos de corte terciles de riesgo previsto y mejora de discriminación integrada. Finalmente, para comparar el AUC entre modelos con y sin NT-proBNP, también se utilizó el paquete pROC. Tanto las medidas de discriminación como las de reclasificación se calcularon para un período de seguimiento de 1, 2, 4 y 7 años.

Las curvas de incidencia acumulada se construyeron utilizando el método de Kaplan-Meier y definiendo cuatro grupos según las categorías de puntuación de riesgo definidas del NT-proBNP y la escala de riesgo FRESCO. Las curvas de incidencia acumulada se compararon mediante la prueba de rango logarítmico. Todos los análisis se repitieron censurando un período de seguimiento de un año por un lado, y tomando todo el período de seguimiento de los pacientes que no presentaron evento durante un año para evaluar cómo el NT-proBNP y la puntuación de riesgo FRESCO podrían influir en la cardiomiotoxicidad a corto y a largo plazo o en la muerte.

El nivel de significancia se fijó en 5% en todas las pruebas. Todos los análisis se realizaron utilizando R o STATA.

## 4.7 La red bayesiana

### 4.7.1 Métodos de análisis de redes bayesianas:

Las redes bayesianas o BN (*Bayesian Networks*) son un enfoque matemático bien establecido para modelar sistemas complejos utilizando una probabilidad bayesiana y un gráfico acíclico dirigido o DAG (del inglés *Directed Acyclic Graph*).

En los últimos años se han vuelto cada vez más populares en varios campos debido a su alta flexibilidad y adaptabilidad. De hecho, suponen una poderosa herramienta que posibilita el estudio de procesos donde están involucradas una gran cantidad de variables. Como el DAG describe las relaciones cualitativas entre las variables consideradas, las tablas de probabilidades condicionales representan el comportamiento cuantitativo del sistema, configurando todo un modelo gráfico probabilístico.<sup>123,124</sup> El objetivo de utilizar las BN en nuestro estudio fue examinar con

mayor profundidad las relaciones entre las variables analizadas, gracias a la capacidad de las BN para aprender de un conjunto de datos registrados.<sup>125</sup> Por lo tanto, definimos inicialmente dos casos a estudiar, resultando en dos BN: todos los pacientes incluidos en nuestro estudio y solo aquellos que completaron el tratamiento.

#### 4.7.2 Descripción de la red:

Todas las variables analizadas en nuestro estudio fueron binarias, por lo que se utilizaron BN con variables binarias. Como requisito para el algoritmo de aprendizaje, todas las variables se ordenaron según orden cronológico y fisiopatológico. También la agrupación de variables en varios conjuntos cronológicos responde a la necesidad de rechazar todas aquellas BN incompatibles con el curso de la enfermedad. Para mejorar la legibilidad e interpretación de los resultados, todas las variables de las BN se disponen de forma circular y el orden de las variables y los grupos se representan mediante flechas. Como resultado de considerar dos casos, se obtuvieron dos BN: BN-1 para todo el conjunto de pacientes y BN-2 sólo para aquellos que finalizaron el tratamiento. En ambas se incluyen las siguientes variables en este orden:

- Variables previas al tratamiento: sexo, edad superior a 70 años, enolismo, tabaquismo,  $IMC > 30$ , hipertensión, diabetes, dislipemia, enfermedad pulmonar, enfermedad hepática, insuficiencia renal, diálisis, vasculopatía periférica, ictus, enfermedad neurológica, enfermedad psiquiátrica, depresión, otras neoplasias, enfermedad cardiaca no IC, enfermedad cardiaca tipo IC, NT-proBNP  $> 600$  pg/ml al inicio, FEVI  $< 55\%$  e IPI elevado.
- Variables de tratamiento: doxorubicina liposomal, doxorubicina  $> 300$  mg/m<sup>2</sup> y radioterapia mediastínica.
- Variables postratamiento: NT-proBNP  $> 600$  pg/ml al finalizar el tratamiento, cardiomiotoxicidad y derivación a cardiología.

Además, se incluye en la BN la variable “muerte” relacionada con todo el grupo de pacientes, independientemente de que hubieran finalizado o no el tratamiento. En total se tomaron en cuenta 30 variables en la BN-1 y 29 variables en la BN-2.

#### 4.7.3 Estructura y aprendizaje paramétrico a partir de datos:

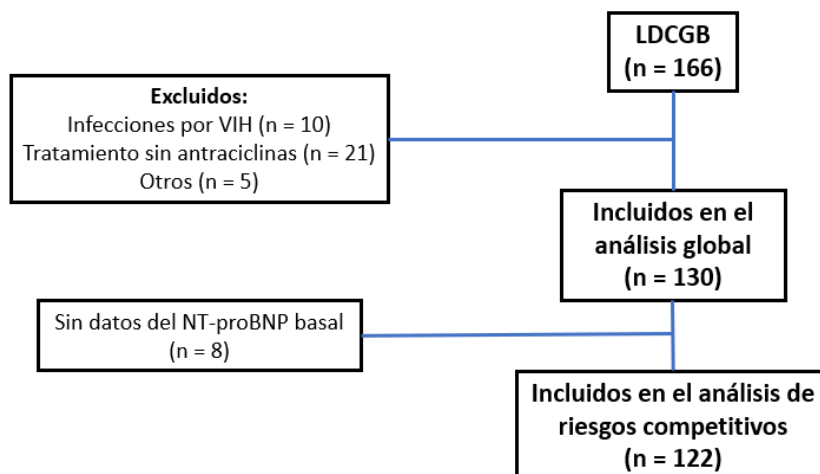
A pesar de que existen varios softwares comerciales para la creación, aprendizaje e inferencia por medio de BN como Bayes Server™ o Hugin™, ninguno de ellos cumplió en absoluto con todos nuestros requisitos. Por esta razón utilizamos un gran conjunto de bibliotecas en Python llamadas OCHO, desarrolladas en la Universidad Pompeu Fabra. Estas librerías brindan un entorno en Python para la creación de BN con variables binarias, el aprendizaje bayesiano utilizando datos de nuestra base de datos y la capacidad para realizar inferencia bayesiana con el método Monte Carlo basado en Markov Chain (Markov Chain Monte Carlo, MCMC). Esta última característica está implementada para futuras aplicaciones y no supone un objeto de estudio en el presente análisis. Todos los pacientes de nuestra base de datos fueron considerados inicialmente para el aprendizaje de BN. Sin embargo, la existencia de datos ausentes implicó la exclusión de esos casos. Eso significa un total de 106 casos para BN-1 y 97 pacientes para BN-2.

El aprendizaje de la estructura se logra mediante una adaptación del algoritmo K2 de Cooper y Herskovits,<sup>126</sup> que proporciona el DAG más probable según los datos y el orden definido de variables. En nuestro caso se implementa el uso de una orden y varios grupos cronológicos para evitar redes inconsistentes con el curso natural del proceso de tratamiento. Una determinada variable solo puede depender directamente en el sentido bayesiano de variables previas o simultáneas. Eso significa que las únicas posibles dependencias de una variable provienen de grupos anteriores o del mismo grupo. Por tanto, mientras se realiza la búsqueda del DAG óptimo, se rechazan todas las relaciones incompatibles. El algoritmo de aprendizaje paramétrico utilizado para estimar las tablas de probabilidad es el descrito por Martín y Callejón<sup>127</sup> a partir de una aplicación de la regla de sucesión de Laplace. El gran punto de este algoritmo es su capacidad para estimar probabilidades fácilmente, aunque no todas las configuraciones de variables están registradas en la base de datos. La multitud de interacciones descritas entre las variables imposibilita recoger aquí toda la información derivada de la interpretación de la BN.

## 5. RESULTADOS

## 5.1 Población de pacientes

Durante el período de estudio, se diagnosticaron ciento sesenta y seis pacientes con LDCBG que no habían recibido tratamiento previo (figura 5). De estos, 36 fueron excluidos: diez pacientes tenían infección por el VIH, 21 pacientes no recibieron antraciclinas por diferentes motivos, 2 pacientes tenían otro cáncer sólido concomitante, 2 pacientes rechazaron el tratamiento y 1 paciente se mudó a su país de origen después de recibir el primer ciclo de quimioterapia. Finalmente, se incluyeron 130 pacientes en este estudio. Las características clínicas de la población del estudio se muestran en la tabla 6.



LDCGB: linfoma difuso de células grandes B; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; NT-proBNP: péptido natriurético de tipo N-terminal pro-B.

Figura 5. Disposición de pacientes.

	n = 130	Doxorubicina convencional n = 96	Doxorubicina liposomal n = 34	P
<b>Edad mediana (IQR)</b>	68 (54-75)	62 (50-73)	76 (71-77)	<0,001
<b>Género femenino n (%)</b>	64 (49%)	48 (50%)	16 (47%)	0,843
<b>Hipertensión n (%)</b>	54 (42%)	32 (33%)	22 (65%)	0,002
<b>Dislipemia n (%)</b>	34 (26%)	22 (23%)	12 (35%)	0,177
<b>Diabetes n (%)</b>	24 (19%)	18 (19%)	6 (18%)	1
<b>Enolismo n (%)</b>	7 (5%)	4 (4%)	3 (9%)	0,377
<b>Hábito tabáquico n (%)</b>	46 (35%)	34 (35%)	12 (35%)	1
<b>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica n (%)</b>	9 (7%)	6 (6%)	3 (9%)	0,696
<b>Enfermedad cardíaca n (%)</b>	25 (17%)	9 (9%)	16 (47%)	<0,001
<b>Índice de masa corporal <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup> n (%)</b>	29 (27%)	34 (35%)	12 (35%)	1
<b>Enfermedad hepática n (%)</b>	15 (14%)	8 (8%)	10 (29%)	0,004
<b>Escala de riesgo FRESCO (%) mediana (IQR)</b>	4,5 (2,1-7,2)	3,7 (1,7-6,6)	6,7 (5,5-8,7)	<0,001
<b>NT-proBNP (pg/ml) mediana (IQR)</b>	252 (76-560)	163 (57-405)	449 (261-1795)	<0,001
<b>NT-proBNP <math>\geq 600</math> pg/ml n (%)</b>	28 (22%)	14 (16%)	14 (41%)	0,004
<b>FEVI % mediana (IQR)</b>	64 (60-69)	64 (60-69)	63 (58-70)	0,436
<b>IPI Intermedio-alto/Alto n (%)</b>	65 (50%)	40 (42%)	25 (74%)	0,002

NT-proBNP: péptido natriurético de tipo N-terminal pro-B; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IPI: Índice pronóstico internacional, IQR: rango intercuartílico.

Tabla 6. Características demográficas y clínicas basales según el tipo de tratamiento con doxorubicina.



Se observaron antecedentes de enfermedad cardíaca por cualquier causa en 25 pacientes (9 (9,5%) en los casos que recibieron doxorubicina convencional y en 16 pacientes (47,1%) que recibieron doxorubicina liposomal;  $p < 0,0001$ ).

El régimen de quimioterapia fue el siguiente: R-CHOP21 en 58 pacientes (44,6%), R-CHOP14 en 19 pacientes (14,6%), R-EPOCH dosis ajustadas en 13 pacientes (10%), R-miniCHOP en 6 pacientes (4,6%) y R-CMyOP en 34 pacientes (26,2%). La dosis acumulada de doxorubicina fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron doxorubicina convencional que en los que recibieron doxorubicina liposomal (mediana de la dosis acumulada e IQR: 248 mg (180-300 mg) frente a 121 mg (60-180 mg);  $p < 0,0001$ ). Otras características clínicas según el tipo de doxorubicina también se pueden observar en la tabla 6.

La mediana de seguimiento en los supervivientes fue de 81,3 meses (rango de 4,4 a 155,2 meses) (media 78,6, IQR: 40,1-108,2). Sesenta pacientes tuvieron un seguimiento de más de 5 años, y en 16 pacientes el seguimiento fue superior a 10 años. En la última revisión habían fallecido 39 (30%) pacientes: en 25 (19,2%) de ellos la muerte se debió a causas tumorales y en 14 (10,8%) a otras causas, incluida la muerte cardíaca en 3 (2,3%) casos. Trece (10%) pacientes se perdieron durante el seguimiento, con una mediana de seguimiento de 37,3 (4,4-11,2) meses.

## 5.2 Cardiomiotoxicidad

La incidencia acumulada de CIA se muestra en la figura 6. Supuso el 12,2% (IC del 95%: 7,6-19,5) al año, 14,1% (IC del 95%: 9,0-21,8) a los 2 años, 17,5% (IC del 95%: 11,6-26,0) a los 5 años y el 27,0% (IC del 95%: 17,5-40,3) a los 10 años.

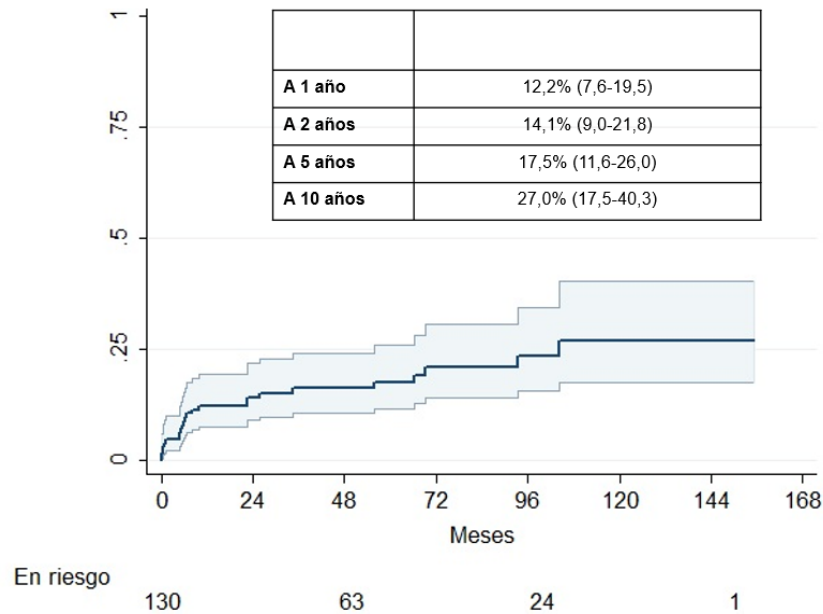


Figura 6. Incidencia de cardiomiotoxicidad inducida por antraciclinas.

La mediana de tiempo transcurrido entre la primera dosis de doxorubicina y el desarrollo de cardiomiotoxicidad fue de 6,4 meses (rango de 0,3-104; IQR: 2,1-32,2). En 15 (62%) casos, se produjo cardiomiotoxicidad durante el primer año. En 5 (21%) casos, la cardiomiotoxicidad ocurrió dentro del segundo y quinto año. En 4 (17%) casos, la cardiomiotoxicidad se produjo después del quinto año.

La cardiomiotoxicidad y la muerte, como eventos competitivos, ocurrieron en 24 (18,5%) y 28 (21,5%) pacientes, respectivamente.

Las características clínicas de los pacientes con o sin cardiomiotoxicidad y de los fallecidos se exponen en la tabla 7.

	<b>Ninguno N=78</b>	<b>Cardiomiotoxicidad N=24</b>	<b>Muerte N=28</b>	<b>P</b>
<b>Edad mediana (IQR)</b>	62 (50-74)	73 (68-76)	72 (64-76)	0,001
<b>Género femenino n (%)</b>	41 (53%)	8 (33%)	15 (54%)	0,225
<b>Hipertensión n (%)</b>	25 (32%)	16 (67%)	13 (46%)	0,009
<b>Dislipemia n (%)</b>	12 (15%)	15 (63%)	7 (25%)	<0,001
<b>Diabetes n (%)</b>	10 (13%)	6 (25%)	8 (29%)	0,105
<b>Enolismo n (%)</b>	3 (4%)	3 (13%)	1 (4%)	0,26
<b>Hábito tabáquico n (%)</b>	26 (33%)	10 (42%)	10 (36%)	0,756
<b>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica n (%)</b>	1 (1%)	4 (17%)	4 (14%)	0,004
<b>Enfermedad cardíaca n (%)</b>	5 (6%)	12 (50%)	8 (32%)	<0,001
<b>Índice de masa corporal <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup> n (%)</b>	15 (19%)	6 (25%)	7 (25%)	0,735
<b>Enfermedad hepática n (%)</b>	8 (10%)	2 (8%)	8 (29%)	0,057
<b>Escala de riesgo FRESCO (%) mediana (IQR)</b>	3,7 (1,5-6,5)	7,1 (4,4-8,8)	5,3 (3,9-8,2)	<0,0001
<b>NT-proBNP (pg/ml) mediana (IQR)</b>	107 (50-342)	589 (290-1916)	329 (196-1117)	<0,0001
<b>NT-proBNP <math>\geq 600</math> pg/ml n (%)</b>	7 (10%)	12 (50%)	9 (33%)	<0,0001
<b>FEVI % mediana (IQR)</b>	64 (60-70)	64 (58-70)	65 (60-68)	0,563
<b>IPI Intermedioalto/Alto n (%)</b>	28 (36%)	17 (71%)	20 (71%)	<0,0001

Tabla 7. Características demográficas y clínicas basales según la incidencia de cardiomiotoxicidad o muerte.

Entre los casos con CIA, 12 pacientes desarrollaron cardiomiotoxicidad clínica manifiesta con signos de IC atribuidos al tratamiento con doxorubicina tras la exclusión de otras posibles causas (7 casos con FEVI <55% y 5 casos con FEVI normal), mientras que en los 12 pacientes restantes se desarrolló cardiomiotoxicidad subclínica (11 casos con descenso de FEVI <55% y 1 caso con descenso >15% de FEVI que tenía FEVI basal <55%).

### 5.3 NT-proBNP y FRESCO para la predicción de cardiomiotoxicidad y muerte

El NT-proBNP no siguió una distribución normal y, por lo tanto, realizamos una transformación logarítmica en base 2 (figura 7). La linealidad de Cox para CIA y muerte también fueron mejores con la transformación logarítmica. Tanto los niveles de NT-proBNP como la escala de riesgo FRESCO se asociaron de forma independiente con un mayor riesgo de CIA.

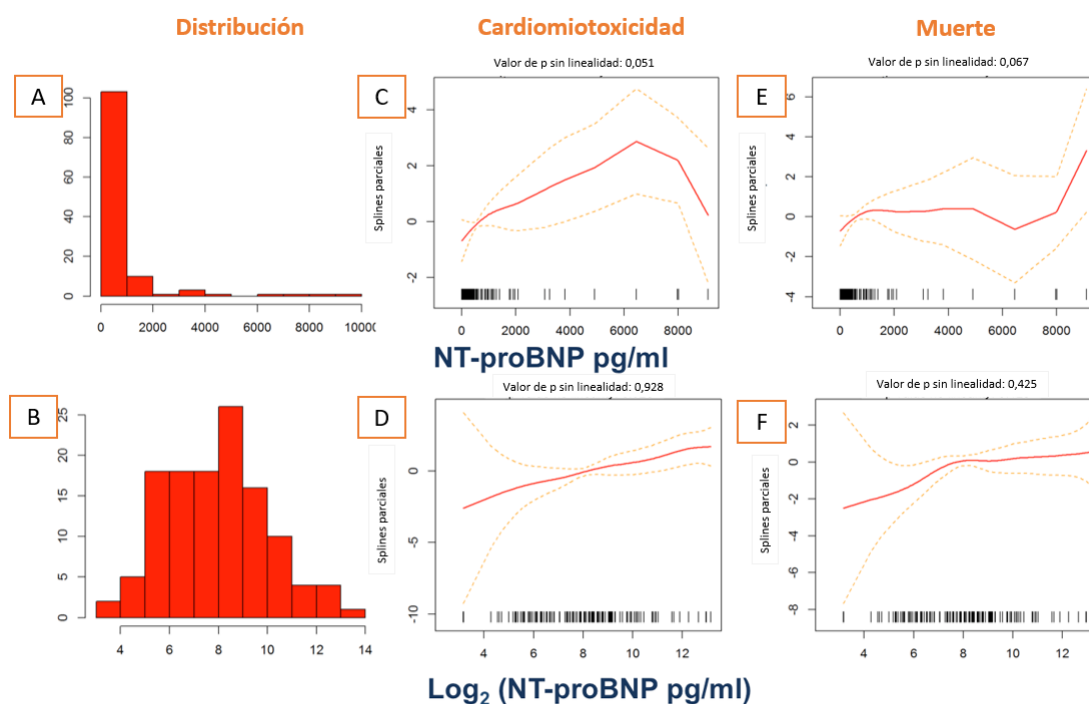


Figura 7. Distribución y linealidad de NT-proBNP y transformación logarítmica en base 2 de NT-proBNP en el momento del diagnóstico: distribución (A y B), linealidad para cardiomiotoxicidad (C y D), y muerte (E y F).

Además, el  $\text{Log}_2$  NT-proBNP en el momento del diagnóstico también se asoció con un mayor riesgo de muerte (Tabla 8). La adición del tipo de doxorubicina (convencional versus liposomal) al modelo no tuvo impacto en los resultados. La adición de NT-proBNP a la escala de riesgo FRESCO mejoró la capacidad de discriminación del modelo (Tabla 9 y Tabla 12), principalmente durante los dos primeros años después del inicio del tratamiento. En la figura 8, se puede observar cómo el beneficio de la adición del pro-BNP a la escala de riesgo FRESCO mejora el área bajo la curva en todas las partes del seguimiento (en el periodo precoz y en el tardío). Sin embargo, se objetiva cómo este beneficio es más relevante en los primeros 24 meses, tanto para la cardiotoxicidad como para la muerte.

	Cardiotoxicidad		Muerte	
	HR (IC 95%)	P	HR (IC 95%)	P
<b>A) Como variables continuas</b>				
Log <sub>2</sub> NT-proBNP	1,44 [1,17-1,77]	0,001	1,26 [1,04-1,52]	0,020
Escala de riesgo FRESCO	1,15 [1,01-1,30]	0,030	1,01 [0,89-1,14]	0,888
<b>B) Como variables categóricas</b>				
NT-proBNP $\geq$ 600 pg/ml	3,97 [1,77-8,92]	0,001	1,78 [0,80-4,00]	0,160
Escala de riesgo FRESCO $\geq$ 4,5%	2,54 [1,00-6,45]	0,048	1,71 [0,76-3,84]	0,193

HR: *hazard ratio*; IC 95%: intervalo de confianza del 95%

Tabla 8. *Hazard ratio* de  $\text{Log}_2$  NT-proBNP y puntuación de riesgo FRESCO para cardiotoxicidad inducida por doxorubicina y muerte, utilizando un modelo de regresión de Cox competitivo.

	Cardiomiotoxicidad			Muerte		
	FRESCO	FRESCO + NT-proBNP	P	FRESCO	FRESCO + NT-proBNP	P
<b>A 1 año</b>	0,714	0,817	0,103	0,564	0,702	0,075
<b>A 2 años</b>	0,676	0,784	0,060	0,559	0,713	0,032
<b>A 4 años</b>	0,679	0,760	0,158	0,586	0,672	0,226
<b>A 7 años</b>	0,759	0,831	0,115	0,616	0,665	0,538

Tabla 9. Área bajo la curva (discriminación) de cardiomiotoxicidad inducida por doxorubicina y muerte de la puntuación de riesgo FRESCO y de la puntuación de riesgo FRESCO junto al NT-proBNP

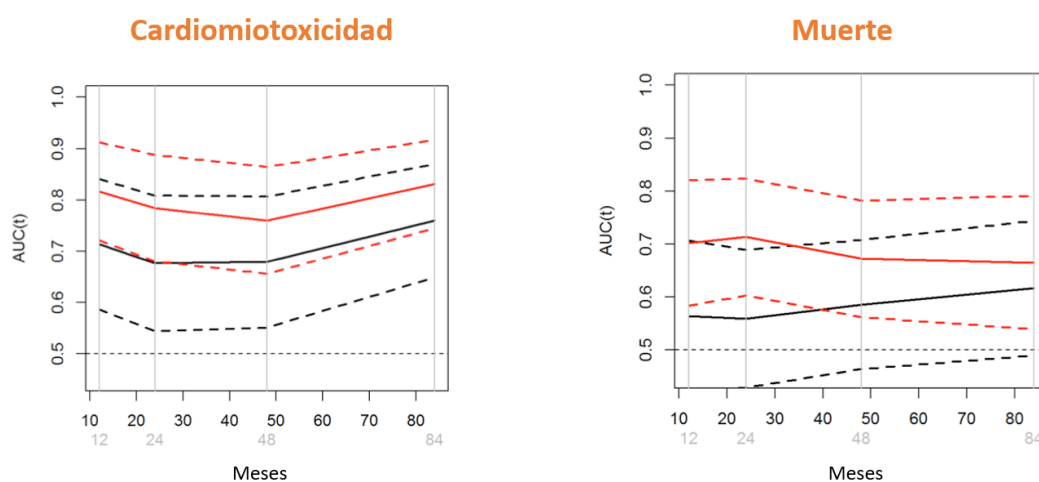


Figura 8. Área bajo la curva (AUC) de FRESCO (en color negro) y FRESCO más NT-proBNP (en color rojo) para cardiomiotoxicidad y muerte (las líneas de puntos significan un intervalo de confianza del 95%).

El índice de reclasificación neto se muestra en la Tabla 10. Sugiere una mejora marginal en la clasificación de los pacientes según la incidencia de eventos de CIA.

	Cardiomiotoxidad			Muerte		
	Total	Casos	Controles	Total	Casos	Controles
<b>A 1 año</b>	32,7 [-4,7; 70,0] p: 0,087	9,0 [-8,1; 26,0] p: 0,304	23,7 [-6,3; 53,7] p: 0,122	10,2 [-27,9; 48,3] p: 0,599	4,1 [-20,5; 28,7] p: 0,744	6,1 [-15,4; 27,6] p: 0,576
<b>A 2 años</b>	26,1 [-8,5; 60,8] p: 0,139	8,1 [-7,9; 24,1] p: 0,321	18,0 [-9,2; 45,2] p: 0,194	6,7 [-29,4; 42,9] p: 0,715	2,8 [-21,6; 27,2] p: 0,821	3,9 [-16,4; 24,2] p: 0,705
<b>A 4 años</b>	29,6 [-2,6; 61,9] p: 0,072	9,3 [-8,8; 27,5] p: 0,313	20,3 [-4,0; 44,6] p: 0,101	11,5 [-23,0; 46,0] p: 0,515	5,3 [-19,4; 30,0] p: 0,63	6,2 [-12,8; 25,1] p: 0,524
<b>A 7 años</b>	27,0 [-5,1; 59,1] p: 0,100	9,9 [-9,4; 29,2] p: 0,316	17,1 [-5,4; 39,6] p: 0,137	7,0 [-28,3; 42,4] p: 0,696	3,5 [-21,9; 28,8] p: 0,790	3,6 [-14,3; 21,5] p: 0,694

Tabla 10. Índice de reclasificación neto.

Posteriormente, realizamos un segundo modelo usando variables categóricas para facilitar el uso de los facultativos. Verificamos que la puntuación de riesgo FRESCO y las categorías de NT-proBNP no tenían interacción significativa para cardiomiotoxidad ( $p = 0,117$ ; tabla 11) o muerte ( $p = 0,875$ ; tabla 12).

	Coefficiente	Exp (coef)	EE (coef)	z	P
<b>FRESCO <math>\geq 4,5\%</math></b>	1,734	5,664	0,775	2,235	0,025
<b>NT-proBNP <math>\geq 600</math> pg/ml</b>	2,548	12,794	0,867	2,937	0,003
<b>FRESCO 4,5: BNP 600</b>	-1,549	0,212	0,989	-1,566	0,117

Tabla 11. Evaluación de la interacción entre las dos variables categóricas en la regresión de Cox para cardiomiotoxidad.

	<b>Coficiente</b>	<b>Exp (coef)</b>	<b>EE (coef)</b>	<b>z</b>	<b>P</b>
<b>FRESCO <math>\geq</math> 4,5%</b>	0,497	1,643	0,484	1,026	0,304
<b>NT-proBNP <math>\geq</math> 600 pg/ml</b>	0,472	1,603	0,802	0,588	0,556
<b>FRESCO 4,5: BNP 600</b>	0,147	1,158	0,936	0,157	0,875

Tabla 12. Evaluación de la interacción entre las dos variables categóricas en la regresión de Cox para la muerte.

Nuestro modelo estimó que los pacientes con NT-proBNP igual o superior a 600 pg/ml tenían 3,97 veces mayor riesgo de cardiomiotoxicidad que aquellos con valores inferiores ( $p = 0,001$ ). Además, de forma independiente, los pacientes con una puntuación de riesgo FRESCO de 4,5% o superior también tenían un riesgo significativamente mayor de cardiomiotoxicidad (HR: 2,54;  $p = 0,048$ ) (Tabla 8). En la figura 9, podemos identificar tres patrones de riesgo de cardiomiotoxicidad según la puntuación de riesgo FRESCO y las categorías de NT-proBNP. Los pacientes con niveles de NT-proBNP iguales o superiores a 600 pg/ml, independientemente de la puntuación FRESCO, tenían un mayor riesgo y más precoz de desarrollar cardiomiotoxicidad. Un grupo de riesgo intermedio incluye pacientes con FRESCO igual o superior al 4,5% pero niveles de NT-proBNP inferiores a 600 pg/ml, que muestran un riesgo de cardiomiotoxicidad moderado, pero progresivamente creciente. Curiosamente, el tercer grupo tenía un riesgo muy bajo de cardiomiotoxicidad tanto a corto como a largo plazo e incluía pacientes con FRESCO inferior al 4,5% y NT-proBNP inferior a 600 pg/ml. En la tabla 13 se muestra la incidencia acumulada de CIA según el NT-proBNP y el FRESCO.



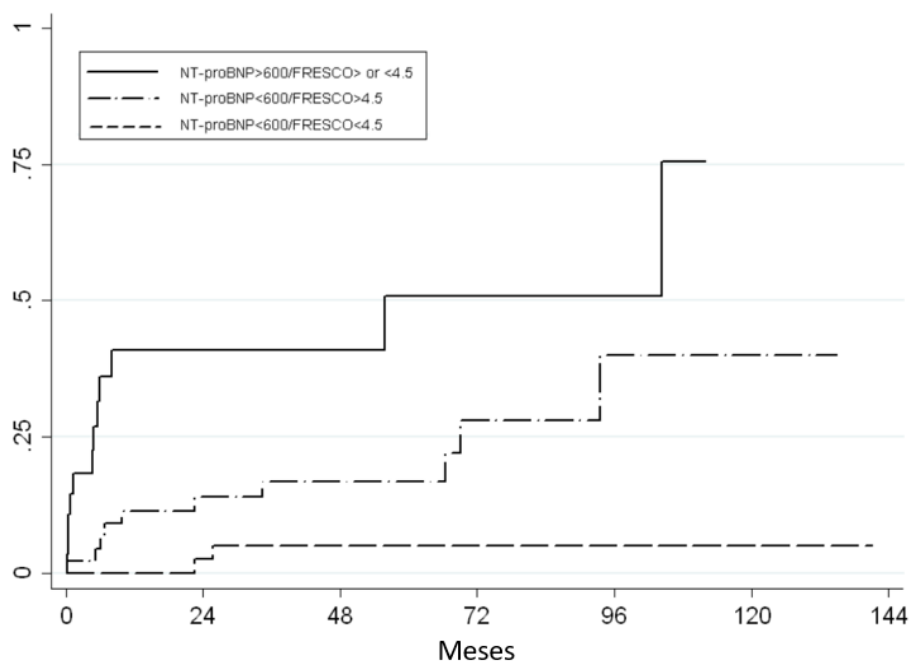


Figura 9. Curvas de incidencia acumulada de cardiomiotoxicidad inducida por antraciclinas según FRESCO y NT-proBNP.

FRESCO/NT-proBNP	n (%)	1 año	2 años	4 años	7 años
<4,5% + <600 pg/ml	47 (39%)	0	2,22	4,50	4,50
≥4,5% + <600 pg/ml	47 (39%)	10,64	12,83	15,09	23,42
<4,5% + ≥600 pg/ml	10 (8%)	33,33	33,33	33,33	33,33
≥4,5% + ≥600 pg/ml	18 (15%)	38,89	38,89	38,89	45,83

Tabla 13. Incidencia acumulada de cardiomiotoxicidad según la puntuación de la escala de riesgo FRESCO y los grupos de NT-proBNP.

Finalmente, evaluamos cómo NT-proBNP y la escala de riesgo FRESCO pueden influir en la cardiomiotoxicidad o muerte a corto y largo plazo (tabla 14). El nivel de NT-proBNP tuvo un impacto más fuerte en el primer año después de comenzar el tratamiento tanto para la cardiomiotoxicidad como para la muerte ( $p < 0,001$  y  $0,009$ , respectivamente). Por el contrario, la escala de riesgo FRESCO fue más importante después del primer año para predecir cardiomiotoxicidad ( $p = 0,077$ ).

(A)

	Cardiomiotoxicidad		Muerte	
	HR (IC 95)	P	HR (IC 95%)	P
<b>Log<sub>2</sub> NT-proBNP</b>	1,66 [1,28-2,15]	<0,001	1,39 [1,08-1,79]	0,009
<b>FRESCO</b>	1,12 [0,96-1,31]	0,148	0,98 [0,83-1,16]	0,844

(B)

	Cardiomiotoxicidad		Muerte	
	HR (IC 95%)	P	HR (IC 95%)	P
<b>Log<sub>2</sub> NT-proBNP</b>	1,33 [0,86-2,05]	0,198	1,31 [0,90-1,90]	0,163
<b>FRESCO</b>	1,21 [0,98-1,51]	0,077	1,06 [0,88-1,28]	0,510

Tabla 14. Riesgo de cardiomiotoxicidad y muerte según el tiempo desde el inicio de la doxorubicina ((A) anterior al primer año; (B) posterior al primer año).

## 5.4 Red bayesiana

Realizamos dos redes bayesianas con diversas variables.

Inicialmente, identificamos variables relacionadas con el paciente, con la enfermedad (LDCGB), con la decisión terapéutica y con posibles toxicidades al tratamiento utilizado.

Posteriormente, buscamos variables dinámicas relacionadas con la siguiente fase del manejo de los pacientes, como por ejemplo la decisión del tratamiento que incluía el tipo de doxorubicina utilizada, la dosis de doxorubicina incluida y si se realizaba radioterapia mediastínica o no.

Una vez tuvimos las variables seleccionadas, se fueron haciendo pruebas para conseguir un orden coherente que pusiera de manifiesto las diferentes asociaciones entre las distintas variables.

En la primera red bayesiana se introdujeron 30 variables. Las variables primarias, reflejadas en color rojo, son variables fijas que aparecen de manera temporal, como son la edad, sexo, hábitos de vida, factores de RCV, comorbilidades, evaluación cardiológica específica y características propias de la enfermedad. Las variables evolutivas, que a su vez podrían tener impacto en la supervivencia y en el evento final, se muestran en color azul. Como evento final seleccionamos la muerte. La red de asociaciones entre las 30 variables incluidas en el análisis para la muerte como evento final se muestra en la figura 10. De tal manera que, por ejemplo, la edad superior a 70 años y el enolismo se vio que estaban relacionados con la administración de doxorubicina liposomal, y ésta a su vez con dosis total de doxorubicina administrada inferior a  $300 \text{ mg/m}^2$ . En el caso de la hipertensión arterial, enfermedad cardíaca sin clínica de insuficiencia cardíaca y el NT-proBNP inicial igual o superior a 600 pg/ml, se objetivó asociación con la variable evolutiva denominada nivel elevado de NT-proNP de final de tratamiento inmunquimioterápico (superior a 600 pg/ml), y éste a su vez con el desarrollo de cardiomiotoxicidad secundaria que motivó la derivación a cardiología, y muerte. Además, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad hepática, vasculopatía periférica, trastornos neurológicos y psiquiátricos, antecedentes de enfermedad cardíaca y el índice pronóstico internacional elevado, se asociaron con un mayor riesgo de muerte.

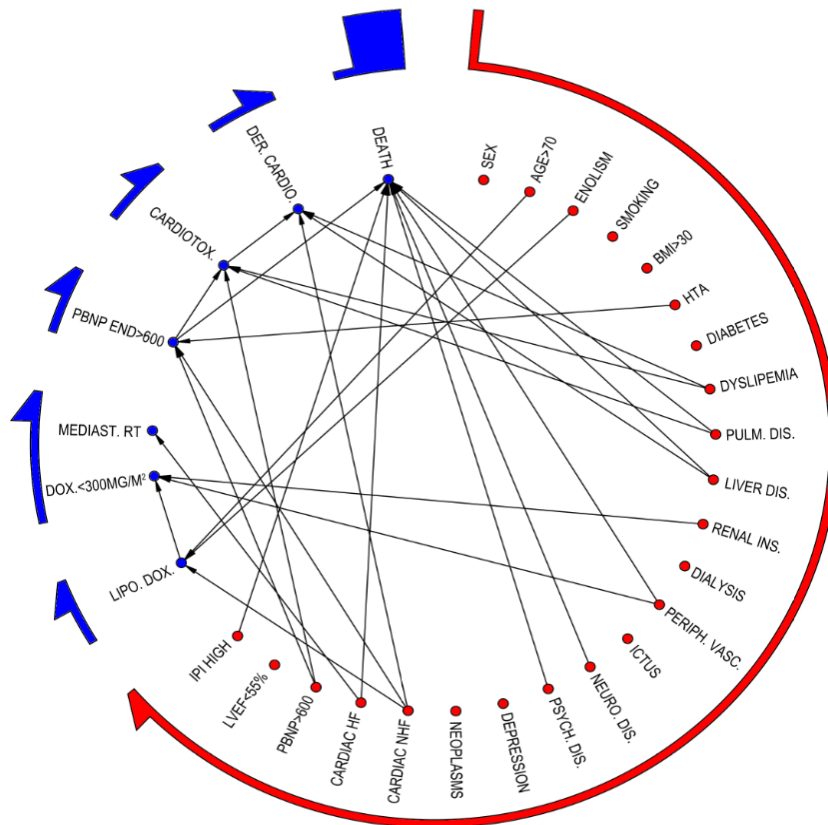


Figura 10. Representación de la BN-1: la red de cardiotoxicidad y la evaluación cardiológica específica. Asociaciones entre comorbilidades clínicas, variables evolutivas y cardiotoxicidad/evaluación cardiológica específica. En color rojo se muestran las variables primarias y en azul las variables evolutivas y el evento final.

En nuestra segunda red (se muestra en la figura 11), el evento final escogido fue la cardiotoxicidad y evaluación cardiológica específica. Incluimos 29 variables, representadas en color rojo las primarias y en azul las evolutivas y el evento final. De modo que, la presencia de enolismo, antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad cardíaca y niveles de NT-proBNP iniciales iguales o superiores a 600 pg/ml se asociaron con cardiotoxicidad y evaluación cardiológica específica como eventos finales.

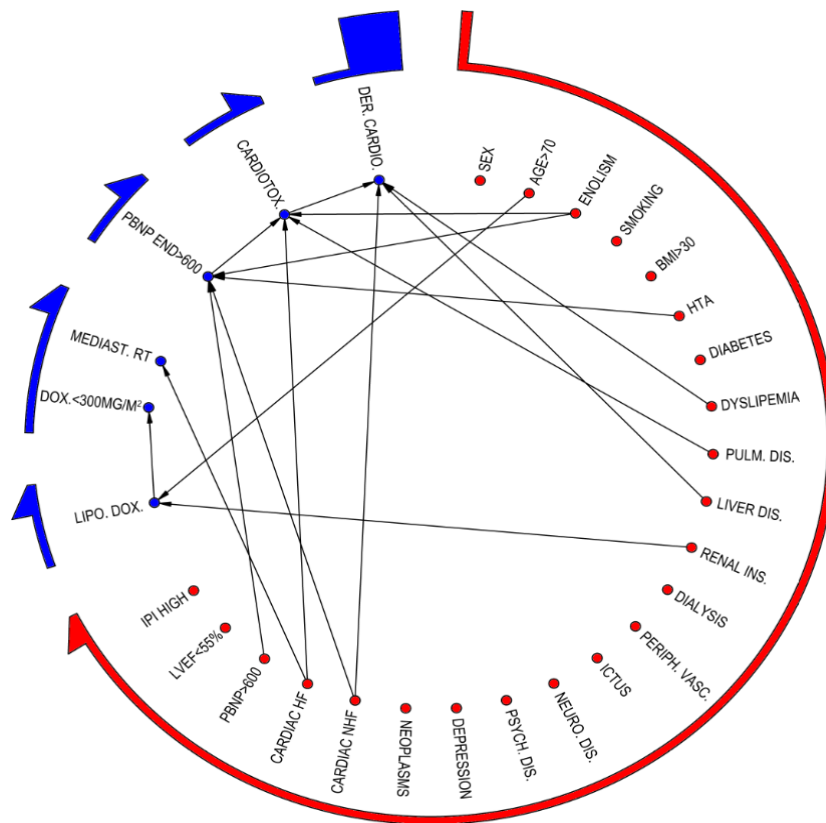


Figura 11. Representación de la BN-2. En color rojo se muestran las variables primarias y en azul las variables evolutivas y el evento final.

## 6. DISCUSIÓN

A pesar de que la adición de las antraciclinas en el tratamiento del linfoma no Hodgkin mejora la supervivencia de estos pacientes, la potencial cardiomiotoxicidad que puede originar constituye una limitación en su uso. Aunque en el pasado se subestimó dicho riesgo y se asoció principalmente a episodios aparecidos a largo plazo, la incidencia de CIA en adultos con linfoma es más frecuente en los estudios recientes. Por tanto, su diagnóstico precoz continúa siendo una preocupación importante y un reto todavía no resuelto. Además, existen escasos datos procedentes de estudios prospectivos sobre la CIA en el LDCGB.

Nuestro estudio observacional incluyó a todos los pacientes de manera consecutiva con LDCGB y que cumplían los criterios de inclusión. Además, con la mediana de seguimiento de 7 años y hasta con un 12,3% de pacientes con seguimiento superior a 10 años, podemos afirmar que los resultados obtenidos representan la realidad de los pacientes con LDCGB en la práctica clínica habitual. Los resultados de nuestros análisis están basados en una transformación logarítmica de las variables para mejorar la normalidad de las mismas.

Nuestro estudio muestra que la incidencia de CIA es alta, 12,2% al año, 17,5% a los 5 años y 27,0% a los 10 años, y su aparición es precoz, observada en su mayoría durante el primer año después de la finalización de la quimioterapia. Doce de nuestros 130 pacientes desarrollaron cardiomiotoxicidad clínica (7 casos con FEVI <55% y 5 casos con FEVI normal), mientras que los 12 pacientes restantes presentaron disfunción sistólica ventricular izquierda asintomática (11 casos con descenso de FEVI <55% y 1 caso con descenso >15% de FEVI que tenía FEVI basal <55%). La mediana de tiempo transcurrido entre la primera dosis de doxorubicina y el desarrollo de cardiomiotoxicidad fue de 6,4 meses. En 15 (62%) casos, se produjo cardiomiotoxicidad durante el primer año. En 5 (21%) casos, ocurrió dentro del segundo y quinto año. En 4 (17%) casos, se produjo después del quinto año. Revisando la literatura, la mayoría de los datos analizados al respecto se han reportado en cánceres de mama e infantil, y en pacientes que habían recibido diferentes esquemas de quimioterapia y distintas dosis de agentes cardiotóxicos. En el estudio prospectivo de Cardinale y col, se informó una incidencia de cardiomiotoxicidad del 9% en 5 años y el 98% de los casos sucedió durante el primer año<sup>23</sup>. En el artículo de Limat y col, concluyeron que la incidencia de cardiomiotoxicidad inducida por quimioterapia con el

esquema CHOP en 135 pacientes diagnosticados de LNH fue del 20% durante el primer año<sup>21</sup>. En un metaanálisis reciente,<sup>128</sup> se seleccionaron 21121 pacientes adultos diagnosticados de LNH (LDCGB, linfoma folicular, linfoma de células del manto, linfoma periférico de células T y NOS), que recibieron tratamiento de primera línea con inmuno-quimioterapia que contuviera antraciclinas (9451 tratados con CHOP, 11293 tratados con R-CHOP, 377 con ambos regímenes), con una mediana de seguimiento de 39 meses (IQR: 25,5-52,8). La proporción combinada de eventos adversos cardiovasculares de grado 3-4 fue de 2,35% (IC 95%, 1,81-2,93,  $p < 0,0001$ ). Para la insuficiencia cardíaca la proporción combinada fue de 4,62% (IC 95%, 2,25-7,65,  $p < 0,0001$ ), con un aumento significativo en la insuficiencia cardíaca notificada de 1,64% (IC del 95%, 0,82-2,65) a 11,72% (IC 95%, 3-24,53) cuando se evaluó la función cardíaca al finalizar la quimioterapia ( $p = 0,017$ ).

En cuanto a la incidencia de cardiomiotoxicidad a largo plazo existe una cierta variabilidad en los diferentes estudios. Estas discrepancias podrían ser debidas a la diferente prevalencia de los factores de riesgo de cardiomiotoxicidad de las poblaciones estudiadas, los diversos periodos de seguimiento de los estudios y las distintas definiciones de cardiomiotoxicidad empleadas. Además, en gran parte de estos estudios se añaden algunas limitaciones, como pueden ser tener un diseño retrospectivo, los sesgos de selección y contar con un número reducido de pacientes. Es por esto que algunos autores consideran que la clasificación de los tipos de CIA es artificial y que, en realidad, el daño cardíaco comienza con la administración de las primeras dosis de antraciclinas y va progresando con el paso del tiempo. En este sentido, la cardiomiotoxicidad tardía, sería el reflejo de una lesión precoz no diagnosticada o no detectada durante el primer año tras finalizar el tratamiento<sup>26</sup>. En un estudio retrospectivo, Van Dalen y col.<sup>129</sup> describen que el riesgo de IC en pacientes tratados con antraciclinas durante la infancia aumenta con el tiempo según la dosis total empleada: con dosis inferiores a  $300\text{mg}/\text{m}^2$  la cardiomiotoxicidad fue del 2% a los 2 años y 5,5% a los 20 años; y en aquellos con dosis superiores a  $300\text{mg}/\text{m}^2$ , a los 20 años fue casi del 10%. También se ha descrito en otros estudios este aumento de la incidencia de cardiomiotoxicidad a medida que se alarga el tiempo de seguimiento.<sup>130,131</sup>

Por otra parte, la cardiomiotoxicidad y la muerte como eventos competitivos, ocurrieron en 24 (18,5%) y 28 (21,5%) pacientes, respectivamente. El hecho de que la



incidencia de CIA y muerte de nuestro estudio se haya realizado mediante un análisis de riesgos competitivos, probablemente haya demostrado con mayor precisión la incidencia real de esta temida complicación.

Se han relacionado numerosos factores de riesgo clínicos con el desarrollo de la CIA. En nuestro estudio pudimos observar esta relación significativa con la edad avanzada (superior a 65 años), la hipertensión arterial, la hiperlipemia, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la enfermedad cardíaca preexistente, la dosis acumulada de antraciclinas y el IPI intermedio-alto y alto. Estudios previos han demostrado que la HTA,<sup>132</sup> la edad<sup>132,133</sup> y la obesidad (IMC elevado)<sup>134</sup> son predictores independientes de CIA. Además, es interesante destacar que varias de estas asociaciones se observaron tanto en el análisis estadístico clásico como también en el análisis bayesiano. Dado que la incidencia de linfoma aumenta con la edad y el número de personas de mayor edad está aumentando, existe una población creciente de pacientes ancianos con linfoma. Un estudio reciente de SEER-Medicare ha demostrado que los pacientes con linfoma de 65 años o superior tienen una alta prevalencia de diabetes, hipercolesterolemia e hipertensión arterial<sup>55</sup>. No obstante, nuestro estudio no pudo demostrar la relación del género, la diabetes, el enolismo, el hábito tabáquico, el índice de masa corporal elevado (superior a 30kg/m<sup>2</sup>) y la enfermedad hepática con el desarrollo de cardiomiotoxicidad.

En nuestro análisis, la mitad de los casos de CIA ocurrieron de manera subclínica y desarrollaron una disfunción ventricular izquierda asintomática. Además, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca, bien fuera estructural o funcional, presentaron un mayor riesgo de desarrollar CIA. En diversas situaciones, se ha demostrado que la aparición de disfunción diastólica precede a la disfunción sistólica (cardiomiotoxicidad establecida), como es el caso de la cardiopatía isquémica o de la cardiopatía hipertensiva.<sup>135,136</sup> Por tanto, parece lógico pensar que el mecanismo subyacente puede ser similar en la miocardiopatía por antraciclinas. Las antraciclinas producen un daño en el miocardio cuyo resultado final es la necrosis y la fibrosis miocárdica, de forma parecida a lo que ocurre en otras patologías como la cardiopatía isquémica, las miocarditis o la cardiopatía hipertensiva, en las cuales el desarrollo de disfunción diastólica ha resultado útil como predictor pronóstico y para guiar el tratamiento.<sup>135</sup> Stoddard MF y col<sup>136</sup> estudiaron prospectivamente 26 pacientes previo al inicio de la administración de doxorubicina y 3 semanas después de finalizarla. En 9

pacientes que desarrollaron disfunción sistólica inducida por doxorubicina, el tiempo de relajación isovolumétrica fue prolongado después de una dosis acumulativa de doxorubicina de 100 a 120 mg/m<sup>2</sup>, y esta prolongación precedió a una disminución significativa en la FEVI. Concluyeron que la disfunción sistólica inducida por doxorubicina se puede predecir de forma fiable por la prolongación del tiempo de relajación isovolumétrica derivado del Doppler. Con la evidencia de los estudios previos, parece razonable utilizar el desarrollo de disfunción diastólica como predictor y método de diagnóstico precoz de la CIA. Se trata de un método sencillo, accesible, que utilizan el 100% de los departamentos de ecocardiografía y que permite detectar a pacientes de alto riesgo. En nuestro estudio, no se pudo demostrar significación estadística con la variable ecocardiográfica obtenida mediante la determinación mediana de la FEVI y la CIA.

Cabe mencionar que varios artículos recientes han demostrado el valor de los parámetros de deformación miocárdica para la detección precoz de la disfunción del VI secundaria al tratamiento con antraciclinas.<sup>137</sup> De acuerdo con ellos, la medición de la deformación miocárdica, en concreto del *strain longitudinal global* (SLG) predice con precisión una disminución posterior de la FEVI.<sup>47,138</sup> Una reducción del SLG del 15% desde el inicio se considera anormal y constituye un marcador de disfunción subclínica temprana del ventrículo izquierdo. Por este motivo, nuestro equipo ha incorporado de manera más reciente, el estudio de la deformación miocárdica previo al inicio del tratamiento con antraciclinas, una vez finalizado y en el seguimiento posterior. A modo de ejemplo, mostramos 3 imágenes de diferentes momentos del seguimiento de un mismo paciente recientemente añadido a nuestros estudios (figura 12): A) *strain* normal al diagnóstico del LDCGB; B) se observa el daño subclínico en el *strain* inmediatamente posterior a haber completado tratamiento con antraciclinas; C) corresponde al seguimiento a los 6 meses de haber finalizado el tratamiento quimioterápico, donde presenta disfunción ventricular.

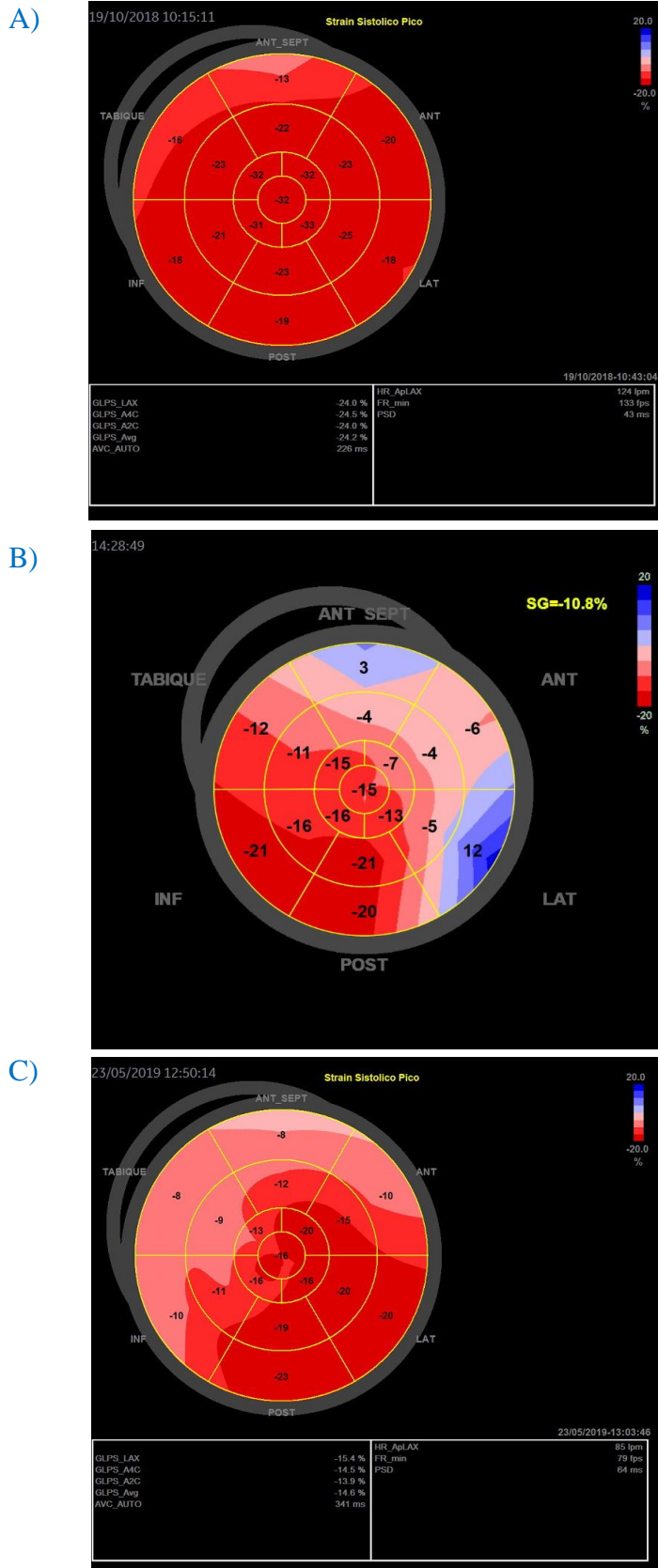


Figura 12. Imagen de *strain*: A) Normal, B) Con daño subclínico, C) Con disfunción ventricular

El papel de los péptidos natriuréticos en el diagnóstico y la estratificación del riesgo de cardiomiotoxicidad asociada a la quimioterapia continúa siendo controvertido. Según el consenso de expertos de la Sociedad Europea de Cardiología en cardio-oncología,<sup>47</sup> se puede considerar el uso de biomarcadores cardíacos durante la quimioterapia cardiotóxica para detectar una lesión cardíaca temprana. El desafío con los datos publicados disponibles es seleccionar el momento óptimo para la evaluación de los mismos, concretar la definición del límite superior de la normalidad para una prueba específica, caracterizar el uso de diferentes técnicas de laboratorio, así como tomar una decisión terapéutica en base al resultado elevado.<sup>29,47</sup> El resultado anormal de este biomarcador es sugestivo de un mayor riesgo de cardiomiotoxicidad y podría ayudar en la detección de los pacientes de alto riesgo y candidatos a seguimiento cardiológico más estrecho. El uso del NT-proBNP para detectar la insuficiencia cardíaca está ampliamente establecido, e incluso niveles muy bajos pueden identificar a pacientes de alto riesgo y guiar la terapia.<sup>47</sup> No obstante, en el contexto de la quimioterapia, los datos publicados son menos sólidos y el valor de los péptidos natriuréticos para la identificación de pacientes de alto riesgo para desarrollar cardiotoxicidad no está establecido. Según la bibliografía, los niveles de NT-proBNP se correlacionan con la edad, las comorbilidades y la enfermedad avanzada, pero no con la FEVI en el momento del diagnóstico, como ya informó nuestro grupo. En nuestros pacientes con LDCGB, el nivel medio de NT-proBNP fue de 252 pg/ml, aproximadamente el doble de los valores normales, y el 22% de ellos tenían concentraciones de NT-proBNP superiores a 600 pg/ml previo al inicio de tratamiento con antraciclinas. Observamos que el riesgo de sufrir un evento cardíaco aumenta a medida que aumenta el NT-proBNP. Los pacientes con mayor riesgo son aquellos con niveles de NT-proBNP iguales o superiores a 600 pg/ml, particularmente durante el primer año después de iniciar el tratamiento. Objetivamos que el riesgo de cardiomiotoxicidad en pacientes adultos con LDCGB fue 4 veces superior en aquellos con niveles de NT-proBNP iguales o superiores a 600 pg/ml al diagnóstico. Aunque es bien sabido que NT-proBNP indica estrés cardíaco y no necesariamente lesión de cardiomiocitos, proponemos que los pacientes con LDCGB pueden beneficiarse del cribado de NT-proBNP en el momento del diagnóstico, cuando el control de los factores de RCV y el tratamiento cardíaco específico precoz pueden potencialmente revertir los cambios subclínicos en el miocardio. Recientemente, la Sociedad Europea de Oncología Médica ha publicado una serie de recomendaciones de

consenso respecto al manejo de la enfermedad cardíaca en pacientes oncológicos durante todo el proceso del tratamiento.<sup>139</sup> El alcance de la cardio-oncología es amplio e incluye prevención, detección, seguimiento y tratamiento de la toxicidad CV relacionada con la terapia del cáncer, y también garantizar la seguridad del desarrollo de futuros tratamientos novedosos contra el cáncer que minimicen el impacto en la salud CV. En otro estudio, Curigliano y col.<sup>140</sup> demostraron en pacientes con cáncer que desarrollan CIA, que la recuperación de la FEVI y la reducción de los eventos cardíacos pueden lograrse cuando la disfunción cardíaca se detecta de forma temprana y se inicia rápidamente un tratamiento eficaz para la IC. Además, dos metaanálisis actuales<sup>141,142</sup> han demostrado que los inhibidores de la ECA y los betabloqueantes se asociaron con una mejor conservación de la FEVI en pacientes que recibieron antraciclinas. Dado el marcado aumento de la morbilidad y la mortalidad informada en la literatura de los pacientes que desarrollan cardiomiotoxicidad, existe la oportunidad de mejorar el desenlace del paciente a través de una evaluación cardiológica rápida y personalizada según el NT-proBNP (y la escala FRESCO que comentaremos más adelante). Dado que, como ya hemos mencionado previamente, los niveles de NT-proBNP se asociaron con un mayor riesgo de CIA, se debería considerar también la optimización de los factores de riesgo cardiovascular y/o la intervención cardiológica precoz teniendo en cuenta este factor independiente para desarrollar CIA.

En los últimos años, se ha demostrado que las troponinas ultrasensibles (I o T) son capaces de identificar la CIA y pueden ser útiles para establecer un diagnóstico precoz de la enfermedad. Son los biomarcadores con una evidencia más robusta en cuanto a su utilidad para el diagnóstico precoz de la miocardiopatía secundaria a antraciclinas. Cardinale y col.<sup>28</sup> incluyeron en un estudio 703 pacientes con cáncer, con medición de troponina I al finalizar la quimioterapia, al mes posterior y durante un seguimiento prolongado (superior a 3 años). Concluyeron que el aumento persistente de troponina I predijo el desarrollo de eventos cardíacos posteriores en pacientes tratados con antraciclinas. El estudio de Li y col. (2014)<sup>49</sup> determinó que la troponina T cardíaca ultrasensible era el biomarcador más importante de lesión miocárdica. El uso de la troponina T ultrasensible es capaz de detectar niveles inferiores a los detectados con la troponina convencional, lo que permite un diagnóstico precoz y específico de los eventos coronarios. Demostraron que la elevación de los niveles de la troponina T

ultrasensible inducida por antraciclinas, está asociado a una lesión miocárdica clínicamente significativa. Además, aunque la troponina T ultrasensible no fue un predictor independiente de cardiotoxicidad tardía, la combinación de troponina T ultrasensible y la medición de la deformidad miocárdica aumentaron la sensibilidad de la CIA del 86% al 93%. En los pacientes que tuvieron una disminución del *strain* o una elevación de los niveles de troponina T ultrasensible, tuvieron 15 veces más riesgo de desarrollar CIA en comparación con aquellos que no lo presentaron. A raíz de estos hallazgos, nuestro equipo ha implementado la recogida de estos parámetros en nuestros estudios posteriores a este trabajo de tesis doctoral.

El uso de puntuaciones de riesgo como herramientas para predecir enfermedades CV, como la función de Framingham, constituye el mejor utensilio para establecer prioridades en la prevención primaria. Por lo tanto, la validación de estos instrumentos de predicción de riesgo cobra una gran trascendencia. Los investigadores de nuestro grupo han validado la función FRESCO para la predicción del RCV utilizando mediciones de factores de riesgo de fácil implementación que pueden calcularse automáticamente mediante sistemas de registros médicos electrónicos. Nuestro estudio muestra que la mitad de nuestros casos tenían una puntuación FRESCO igual o superior al 4,5%, destacando la edad avanzada de la población, así como sus comorbilidades. Observamos que la función FRESCO es una herramienta útil para predecir la CIA y los pacientes con una puntuación de 4,5% o superior tienen un riesgo mayor de presentarla. Interesantemente, la puntuación FRESCO agrega valor para predecir la cardiotoxicidad más allá del primer año después del tratamiento. Resulta lógico teniendo en cuenta la versatilidad de las variables que se analizaron (tabaquismo, diabetes, PAS y PAD, perfil lipídico, IMC, enfermedad coronaria y ACV). También se observó un aumento de 2,5 veces el riesgo de cardiotoxicidad en aquellos pacientes con una puntuación en la escala de riesgo FRESCO de 4,5% o superior. La adición del NT-proBNP a la puntuación en la escala FRESCO mejoró significativamente la capacidad de esta función de riesgo para predecir la incidencia de eventos de CIA. En lo que a nosotros concierne, este estudio es el primero en examinar sistemáticamente la utilidad de los niveles de NT-proBNP y una función de RCV validada para predecir la CIA, incluida la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo asintomática en los

pacientes diagnosticados de LDCGB tras haber recibido inmuno-quimioterapia con antraciclinas.

Para aportar un valor añadido a nuestro estudio, decidimos desarrollar y analizar de manera exploratoria dos redes bayesianas y así poder investigar los factores asociados con la cardiomiotoxicidad y la muerte. Usando este enfoque estadístico, poco utilizado en nuestro entorno, también identificamos que los pacientes con niveles de NT-proBNP iguales o superiores a 600 pg/ml estaban asociados a un mayor riesgo de desarrollar cardiomiotoxicidad. Además, objetivamos relación con la CIA y algunas comorbilidades, aunque se necesitan más estudios que utilicen la inferencia bayesiana para caracterizar mejor estos factores.

Existen varias limitaciones que deben tenerse en cuenta al interpretar nuestros resultados. Se trata de un estudio observacional realizado en un único centro y con una población concreta de pacientes atendidos en un hospital de Barcelona. La aplicabilidad a otras poblaciones precisaría estudios adicionales. Nuestros pacientes presentaron diferencias significativas en las características clínicas y factores de RCV, principalmente debido al diseño de la cohorte consecutiva. Además, los factores de RCV se consideraron sólo en el momento del diagnóstico, pero algunos de ellos podrían haber cambiado durante el seguimiento, influyendo en el riesgo a largo plazo. Aunque nuestra mediana de seguimiento fue de 7 años, podrían ser necesarios períodos incluso más largos para determinar la incidencia real de la CIA. El análisis ecocardiográfico fue realizado por varios cardiólogos expertos en ecocardiografía a través de cálculos de la FEVI mediante ecocardiografía bidimensional. Por este motivo, no podemos excluir cierto grado de variabilidad interobservador en estos resultados.

## 7. CONCLUSIONES



1. La cardiomiopatía inducida por antraciclinas es un problema frecuente en adultos con LDCGB y presenta una incidencia acumulada del 12% el primer año y del 18% a los cinco años.
2. Tanto la escala de riesgo FRESCO como los valores del NT-proBNP identifican significativamente y de forma independiente a pacientes con mayor riesgo de presentar cardiomiotoxicidad inducida por antraciclinas.
3. La combinación de los niveles iniciales de NT-proBNP  $>600$  pg/ml y la puntuación de la escala de riesgo FRESCO  $>4,5$  identifican tres grupos de pacientes con un riesgo significativamente diferente de presentar cardiomiotoxicidad inducida por antraciclinas.
4. Por ello, se debería considerar la importancia de ofrecer un seguimiento individualizado a largo plazo y/o medidas preventivas no invasivas.

## 8. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

En lo que concierne a las líneas de investigación futura, consideramos interesantes los temas que se exponen a continuación.

Motivado por los primeros pasos durante el proceso de elaboración de esta tesis doctoral, consideramos fundamental realizar un seguimiento estricto y multidisciplinar de los pacientes tratados con antraciclinas. Se ha creado un circuito y un protocolo de actuación consensuado con el Servicio de Cardiología, según subgrupos de riesgo, para intentar mejorar el diagnóstico, tratamiento precoz y seguimiento de los pacientes con CIA. Los pacientes de riesgo intermedio y alto riesgo de desarrollar CIA se derivan a esta Unidad de Cardio-Onco-Hematología, donde se realiza una evaluación cardiológica dirigida y una intervención terapéutica anticipada, mediante la corrección de factores de riesgo cardiovascular y/o tratamiento farmacológico cardioprotector.

A nuestro trabajo ya realizado y expuesto en la presente tesis doctoral, hemos incorporado la determinación de los niveles de la troponina T ultrasensible, así como el estudio de la deformación miocárdica con ecógrafo General Electric (según nuestro protocolo asistencial), previo al inicio del tratamiento con antraciclinas, al finalizarlo y durante el seguimiento posterior.

Además, el trabajo coordinado de los dos Servicios, nos ha permitido crear una base de datos prospectiva, que incluye características del paciente, variables analíticas y biomarcadores, así como datos ecocardiográficos y del SGL, la cual se está trabajando en el momento actual.

Una vez instaurado este circuito con el Servicio de Cardiología, sería interesante evaluar la incidencia de cardiomiotoxicidad secundaria a antraciclinas y compararla con la incidencia de nuestra serie histórica. También sería de utilidad identificar el impacto de esta derivación precoz a la Unidad de Insuficiencia Cardíaca mediante los indicadores de disfunción sistólica sintomática y asintomática, así como su impacto en índices de calidad de vida.

Otro aspecto que se debería analizar es la relación entre la optimización del tratamiento de los factores de RCV previo a la administración de antraciclinas y el posible impacto en la evolución cardiológica de estos pacientes.

Asimismo, consideramos relevante continuar con la evaluación del riesgo de desarrollo de CIA a más largo plazo (seguimiento superior a 10 años).

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Fujiwara A, Hoshino T. Anthracycline Antibiotics. *Crit. Rev. Biotechnol.* 1985; 3:133-138.
2. Gianni L, Herman EH, Lipshultz SE, Minotti G, Sarvazyan N, Sawyer DB. Anthracycline Cardiotoxicity: From Bench to Bedside. *J. Clin. Oncol.* 2008;26:3777-3784.
3. Luminari S, Montanini A, Federico M. Anthracyclines: A cornerstone in the management of non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol. Rep.* 2011;3:10-13.
4. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol. Rev.* 2004;56:185-229.
5. Faheem AR, Bokhari TH, Roohi S, Mushtaq A, Sohaib M.  $^{99m}\text{Tc}$ -Daunorubicin a potential brain imaging and theranostic agent: synthesis, quality control, characterization, biodistribution and scintigraphy. *Nucl. Med. Bio.* 2013;40:148-152.
6. Acremone F. Properties of antitumor anthracyclines and new developments in their application. *Cancer Res.* 1985;45:5995-5999.
7. Parker C, Waters R, Leighton C, Hancock J, Sutton R, Moorman AV, et al. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): An open-label randomised trial. *Lancet.* 2010;376:2009-2017.
8. Belloc F, Lacombe F, Dumain P, Lopez F, Bernard P, Boisseau MR, et al. Intercalation of anthracyclines into living cell DNA analyzed by flow cytometry. *Cytometry.* 2005;13:880-885.
9. Pommier Y, Leo E, Zhang H, Marchand C. DNA topoisomerases and their poisoning by anticancer and antibacterial drugs. *Chem. Biol.* 2010;17:421-433.
10. Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-oncology: An update on cardiotoxicity of cancer-related treatment. *Circ. Res.* 2016;118:1008-1020.

11. Monsuez JJ, Charniot JC, Vignat N, Artigou JY. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *Int J Cardiol.* 2010;144:3-15.
12. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N. Engl. J. Med.* 2006;355:251-259.
13. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet.* 2003;362:777-781.
14. Velasco JA, Cosín J, Maroto JM, Muñiz J, Casanovas JA, Plaza I, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en prevención cardiovascular y rehabilitación cardíaca. 2019;53:1095-1120.
15. Madonna R. Diagnóstico y prevención de la cardiotoxicidad inducida por fármacos antineoplásicos: de la imagen a las tecnologías «ómicas». *Rev. Española Cardiol.* 2017;70:576-582.
16. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(9):911-39.
17. Brana I, Zamora E, Oristrell G, Tabernero J. Cardiotoxicity. *Side Eff. Med. Cancer Ther. Prev. Treat. Second Ed.* 2018;21:367-406.
18. Hurtado SN, Mejía AMC, Sanabria AC. Cardiotoxicidad por quimioterapia. Un enfoque práctico para el clínico. *Insufic. Card.* 2011;6:131-143.
19. López-Fernández T, Martín A, Santaballa A, Montero A, García R, Mazón P, et al. Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(6):474-486.

20. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis Jr HL, Von Hoff AL, Rozenzweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1979;91:710-717.
21. Limat S, Demesmay K, Voillat L, Bernard Y, Deconinck E, Brion A, et al. Early cardiotoxicity of the CHOP regimen in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2003;14(2):277-81.
22. Ryberg M, Nielsen D, Skovsgaard T, Hansen J, Jenses BV, Dombernowsky P. Epirubicin cardiotoxicity: An analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16(11):3502-3508.
23. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation.* 2015;131(22):1981-8.
24. Chatterjee K, Zhang J, Honbo N, Karliner JS. Doxorubicin cardiomyopathy. *Cardiology.* 2010;115(2):155-162.
25. Praga C, Beretta G, Vigo PL, Lenaz GR, Pollini C, Bonadonna G, et al. Adriamycin cardiotoxicity: a survey of 1273 patients. *Cancer Treat Rep.* 1979;63(5):827-834.
26. Ruggiero A, Ridola V, Puma N, Molinari F, Coccia P, De Rosa G, et al. Anthracycline cardiotoxicity in childhood. *Pediatr Hematol Oncol.* 2008;25(4):261-81.
27. Pongprot Y, Sittiwangkul R, Charoenkwan P, Silvilairat S. Use of cardiac markers for monitoring of doxorubicin-induced cardiotoxicity in children care. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012;34(8):589-595.
28. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic Value of Troponin I in Cardiac Risk Stratification of Cancer Patients Undergoing High-Dose Chemotherapy. *Circulation.* 2004;109(22):2749-2754.
29. Cardinale D, Sandri MT. Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;53(2):121-9.

30. Herman E, Lipshultz SE, Zhang J, Papoian T, Yu ZX, Takeda K, et al. Use of cardiac troponin T levels as an indicator of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cancer Res.* 1998;58(2):195-7.
31. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circul Cardio Imaging.* 2012;5:596-603.
32. Ruggiero A, De Rosa G, Rizzo D, Leo A, Maurizi P, De Nisco A, et al. Myocardial performance index and biochemical markers for early detection of doxorubicin-induced cardiotoxicity in children with acute lymphoblastic Leukaemia. *Int J Clin Oncol.* 2013;18(5):927-33.
33. Lipshultz SE, Miller TL, Scully RE, Lipsitz SR, Rifai N, Silverman LB, et al. Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term echocardiographic outcomes. *J. Clin. Oncol.* 2012;30(10):1042-9.
34. Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the task force on acute heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2005;26(4):384-416.
35. De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2001;345(14):1014-21.
36. Salar A, Sanchez-Gonzalez B, Alvarez-Larran A, Comin J, Gonzalez JR, Gimeno E, et al. NT-ProBNP prediction of major chemotherapy-related toxicity and death in lymphoma patients. *J Clin Oncol.* 2009;15(27):9569.
37. Kittiwarawut A, Vorasettakarnkij Y, Tanasanvimon S, Manasnayakorn S, Sriuranpong V. Serum NT-proBNP in the early detection of doxorubicin-induced cardiac dysfunction. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2013;9(2):155-161.



38. Gimeno E, M Gomez, González JR, Comín J, Alvarez-Larrán A, Sánchez-González B, et al. NT-proBNP: A cardiac biomarker to assess prognosis in non-Hodgkin lymphoma. *Leuk. Res.* 2011;35(6):715-720.
39. Plana JC, Thavendiranathan P, Bucciarelli-Ducci C, Lancellotti P. Multi-Modality Imaging in the Assessment of Cardiovascular Toxicity in the Cancer Patient. *JACC Cardiovascular Imaging.* 2018;11(8):1173-1186.
40. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL. et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: Summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography) *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2003;16(10):1091-110.
41. Shankar SM, Marina N, Hudson MH, Hodgson DC, Adams MJ, Landier W, et al. Monitoring for cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: report from the Cardiovascular Disease Task Force of the Children's Oncology Group. *Pediatrics.* 2008;121(2):e387-96.
42. Ribeiro ML, Jorge AJL, Nacif MS, Martins WA. Early detection and monitoring of cancer chemotherapy-related left ventricular dysfunction by imaging methods. *Arq. Bras. Cardiol.* 2019;112(3):309-316.
43. Gardin JM, Adams DB, Douglas PS, Feigenbaum HF, Forst DH, Fraser AG, et al. Recommendations for a standardized report for adult transthoracic echocardiography: A report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee and Task Force for a Standardized Echocardiography report. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2002;15(3):275-290.
44. Zhang KW, Finkelman BS, Gulati G, Narayan HK, Upshaw J, Narayan V, et al. Abnormalities in three-dimensional left ventricular mechanics with anthracycline chemotherapy are associated with systolic and diastolic dysfunction. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2018;11(8):1059-1068.

45. Khakoo AY, Liu PP, Force T, Lopez-Berestein G, Jones LW, Schneider J, et al. Cardiotoxicity due to cancer therapy. *Cancer Hear.* 2011;38(3):253-256.
46. Lotrionte M, Biondi-Zoccai G, Abbate A, Lanzetta G, D'Ascenzo F, Malavasi V, et al. Review and meta-analysis of incidence and clinical predictors of anthracycline cardiotoxicity. *Am. J. Cardiol.* 2013;112(12):1980-1984.
47. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2013;26(5):493-498.
48. Reborido N, Parma G, Noria S, Schiavone A, Bonelli A, Lluberas R, et al. Strain bidimensional para detección de disfunción sistólica del VI Strain bidimensional para detección precoz de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo inducida por agentes quimioterápicos. *Rev Urug Cardiol.* 2016;31:266-276.
49. Kang Yu, Xu Xiaoping, Cheng L, Li L, Sun M, Chen H, et al. Two-dimensional speckle tracking echocardiography combined with high-sensitive cardiac troponin T in early detection and prediction of cardiotoxicity during epirubicine-based chemotherapy. *Eur. J. Heart Fail.* 2014;16(3):300-8.
50. Stoodley PW, Richards DAB, Hui R, Boyd A, Harnett PR, Meikle SR, et al. Two-dimensional myocardial strain imaging detects changes in left ventricular systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. *Eur. J. Echocardiogr.* 2011;12(12):945-52.
51. Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Eng J Med.* 1998;339(13):900-5.
52. Hequet O, Le QH, Moullet I, Pauli E, Salles G, Espinouse D, et al. Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. *J. Clin. Oncol.* 2004;22(10):1864-1871.
53. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: A retrospective analysis of three trials. *Cancer.*

- 2003;97(11):2869-2879.
54. Doyle JJ, Neugut AI, Jacobson JS, Grann VR, Hershman DL. Chemotherapy and cardiotoxicity in older breast cancer patients: a population-based study. *J. Clin. Oncol.* 2005;23(34):8597-8605.
  55. Hershman DL, McBride RB, Eisenberger A, Tsai WY, Grann VR, Jacobson JS. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin' s lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2008;26(19):3159-3165.
  56. Hunault-Berger M, Leguay T, Thomas X, Legrand O, Huguet F, Bonmati C, et al. A randomized study of pegylated liposomal doxorubicin versus continuous-infusion doxorubicin in elderly patients with acute lymphoblastic leukemia:The GRAALL-SA1 study. *Haematologica.* 2011;96(2):245-252.
  57. Lipshultz SE, Giantris AL, Lipsitz SR, Dalton VK, Asselin BL, Barr RD, et al. Doxorubicin administration by continuous infusion is not cardioprotective: the Dana-Farber 91-01 Acute Lymphoblastic Leukemia protocol. *J Clin Oncol.* 2002;20(6):1677-1682.
  58. Bryant J, Picot J, Levitt G, Sullivan I, Baxter L, Clegg A. Cardioprotection against the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2007;11(27):iii,ix-x,1-84.
  59. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Weisberg S, York M, Spicer D, et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 1997;15(4):1318-1332.
  60. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, Green DM, Meropol NJ, Wasserman TH, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J. Clin. Oncol.* 2009;27(1):127-145.
  61. Mayer LD, Bally MB, Cullis PR, Wilson SL, Emerman JT. Comparison of free and liposome encapsulated doxorubicin tumor drug uptake and antitumor

- efficacy in the SC115 murine mammary tumor. *Cancer Lett.* 1990;53(2-3):183-190.
62. Cowens JW, Creaven PJ, Greco WR, Brenner DE, Tung Y, Ostro M, et al. Initial clinical (phase I) trial of TLC D-99 (doxorubicin encapsulated in liposomes). *Cancer Res.* 1993;53(12):2796-2802.
63. Batist G, Ramakrishnan G, Rao CS, Chandrasekharan A, Guthrie T, Shah P, et al. Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide in randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19(5):1444-1454.
64. Swenson CE, Bolcsak LE, Batist G, Guthrie Jr TH, Tkaczuk KH, Boxenbaum H, et al. Pharmacokinetics of doxorubicin administered i.v. as Myocet (TLC D-99; liposome-encapsulated doxorubicin citrate) compared with conventional doxorubicin when given in combination with cyclophosphamide in patients with metastatic breast cancer. *Anticancer Drugs.* 2003;14(3):239-246.
65. Mlineritsch B, Schabel-Moser R, Andel J, Fridrik M, Moik M, Mayer P, et al. Multicenter phase II study of pegylated liposomal doxorubicin in combination with vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with metastatic breast cancer. *Onkologie.* 2009;32(1-2):18-24.
66. Waterhouse DN, Tardi PG, Mayer LD, Bally MB. A comparison of liposomal formulation of doxorubicin with drug administered in free form: changing toxicity profiles. *Drug Saf.* 2001;24(12):903-920.
67. Tulpule A, Espina BM, Berman N, Buchanan LH, Lynne Smith D, Sherrod A, et al. Phase I/II trial of nonpegylated liposomal doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone in the treatment of newly diagnosed aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2006;7(1):59-64.
68. Gimeno E, Sánchez-González B, Alvarez-Larrán A, Pedro C, Abella E, Comín J, et al. Intermediate dose of nonpegylated liposomal doxorubicin combination (R-CMyOP) as first line chemotherapy for frail elderly patients with aggressive lymphoma. *Leuk. Res.* 2011;35(3):358-62.

69. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*. 2006;114(23):2474-81.
70. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Er O, Cetiinkaya Y, Dogan A, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;48(11):2258-2262.
71. Arozal W, Watanabe K, Veeraveedu P, Ma M, Thandavarayan RA, Sukumaran V, et al. Protective effect of carvedilol on daunorubicin-induced cardiotoxicity and nephrotoxicity in rats. *Toxicology*. 2010;274(1-3):18-26.
72. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G, et al. Anthracycline-Induced Cardiomyopathy. Clinical Relevance and Response to Pharmacologic Therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55(3):213-20.
73. Marrugat J, Vila J, Baena-Díez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, et al. Validez relativa de la estimación del riesgo cardiovascular a 10 años en una cohorte poblacional del estudio REGICOR. *Rev. Esp. Cardiol.* 2011;64(5):385-394.
74. Royo-Bordonada MA, Lobos JM, Brotons C, Villar F, De Pablo C, Armario P, et al. El estado de la prevención cardiovascular en España. *Med Clin.* 2014;142:7-14.
75. Marrugat J, Subirana I, Ramos R, Vila J, Marín-Ibañez A, Guembe MJ, et al. Derivation and validation of a set of 10-year cardiovascular risk predictive functions in Spain: The FRESCO Study. *Prev. Med.* 2014;61:66-74.
76. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011;117:5019-5032.
77. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127:2375-2390.

78. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Herment H, Vardiman J, et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997. *Ann Oncol.* 1999;10(12):1419-32.
79. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A Revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood.* 1994;84(5):1361-1392.
80. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. *Ann. Oncol.* 2002;13:490-491.
81. Coronado M, González-Barca E, López-Hernández A, Martín A, Montalbán C, Montes-Moreno S, et al. Guía de GELTAMO para tratamiento del linfoma B difuso de célula grande (LBDCG). Madrid. Treelogy Medical Marketing S.L. 2016.
82. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2015;26(5):v116-25.
83. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, et al. R-IPI is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with DLBCL treated with R-CHOP. *Blood.* 2007;109(5):1857-1862.
84. Montalbán C, Díaz-López A, Dlouhy I, Roveria J, Lopez-Guillermo A, Alonso S, et al. Validation of the NCCN-IPI for diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): the addition of  $\beta$ 2-microglobulin yields a more accurate GELTAMO-IPI. *Br. J. Haematol.* 2017;176(6):918-928.
85. González-Barca E, Coronado M, Martín A, Montalbán C, Montes-Moreno S, Panizo C. Spanish Lymphoma Group (GELTAMO) guidelines for the diagnosis, staging, treatment, and follow-up of diffuse large B-cell lymphoma. *Oncotarget.*

- 2018;9:32383-32399.
86. Johnson NA, Savage KJ, Ludkovski O, Ben-Neriah S, Woods R, Steidl C, et al. Lymphomas with concurrent BCL2 and MYC translocations: the critical factors associated with survival. *Blood*. 2009;114(11):2273-2279.
  87. Barrans S, Crouch S, Smith A, Turner K, Owen R, Patmore R, et al. Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab. *J. Clin. Oncol.* 2010;28(20):3360-3365.
  88. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, Connors JM, Ben-Neriah S, Rogic S, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J. Clin. Oncol.* 2012;30(28):3452-3459.
  89. Swerdlow SH. Diagnosis of 'double hit' diffuse large B-cell lymphoma and B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma: when and how, FISH versus IHC. *Hematology*. 2014;2014(1)90-99.
  90. Wright G, Tan B, Rosenwald A, Hurt EH, Wiestner A, Staudt LM. A gene expression-based method to diagnose clinically distinct subgroups of diffuse large B cell lymphoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2003;100(17):9991-9996.
  91. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000;403:503-511.
  92. Young RM, Phelan JD, Shaffer III AL, Wright GW, Huang DW, Schmitz R, et al. Taming the heterogeneity of aggressive lymphomas for precision therapy. *Annu. Rev. Cancer Biol.* 2019;3:429-455.
  93. Schmitz R, Wright GW, Huang DW, Johnson CA, Phelan JD, Wang JQ, et al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2018;378:1396-1407.

94. DeVita Jr VT, Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res.* 2008;68(21):8643-8653.
95. Levitt M, Marsh JC, Deconti RC, Mitchell MS, Skell RT, Farber LR, et al. Combination sequential chemotherapy in advanced reticulum cell sarcoma. *Cancer.* 1972;29:630-636.
96. Devita Jr VT, Canellos GP, Chabner B, Schein P, Hubbard SP, Young RC, et al. Advanced diffuse histiocytic lymphoma, a potentially curable disease. results with combination chemotherapy. *Lancet.* 1975;305(7901):248-250.
97. McKelvey EM, Gottlieb JA, Wilson HE, Haut A, Talley RW, Stephens R, et al. Adriamycin combination chemotherapy in malignant lymphoma. *Japanese J. Cancer Chemother.* 1979;38(4):1484-93.
98. Klimo P, Connors JM. MACOP-B chemotherapy for the treatment of diffuse large-cell lymphoma. *Ann. Intern. Med.* 1985;102:596-602.
99. Longo DL, DeVita Jr VT, Duffey PL, Wesley MN, Ihde DC, Hubbard SM, et al. Superiority of ProMACE-CytaBOM over ProMACE-MOPP in the treatment of advanced diffuse aggressive lymphoma: results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol.* 1991;9(1):25-38.
100. Shipp MA, Yeap BY, Harrington DP, Klatt MM, Pinkus GS, Jochelson MS, et al. The m-BACOD combination chemotherapy regimen in large-cell lymphoma: Analysis of the completed trial and comparison with the M-BACOD regimen. *J. Clin. Oncol.* 1990;8(1):84-93.
101. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TH, Mize EM, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 1993;328(14):1002-6.
102. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002;346(4):235-42.



103. Huang HH, Ko BS, Chen HM, Chen LJ, Wang CY, Hsiao FY. Frontline treatments in extremely elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: A population-based study in Taiwan, 2010-2015. *Immun. Ageing.* 2020;17:1-10.
104. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2006;7(5):379-391.
105. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepage G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood.* 2010;116(12):2040-2045.
106. Rodon J, Dienstmann R, Serra V, Tabernero J. Development of PI3K inhibitors: Lessons learned from early clinical trials. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2013;10(3):143-153.
107. Roschewski M, Staudt LM, Wilson WH. Diffuse large B-cell lymphoma-treatment approaches in the molecular era. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2014;11(1):12-23.
108. Lannutti BJ, Meadows SA, Herman SEM, Kashishian A, Steiner B, Johnson AJ, et al. CAL-101, a p110 $\delta$  selective phosphatidylinositol-3-kinase inhibitor for the treatment of B-cell malignancies, inhibits PI3K signaling and cellular viability. *Blood.* 2011;117(2):591-594.
109. Herman SEM, Gordon AL, Wagner AJ, Heerema NA, Zhao W, Flynn JM, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase- $\delta$  inhibitor CAL-101 shows promising preclinical activity in chronic lymphocytic leukemia by antagonizing intrinsic and extrinsic cellular survival signals. *Blood.* 2010;116(12):2078-2088.
110. Petrich AM, Leshchenko V, Kuo PY, Xia B, Thirukonda VK, Ulahannan N, et al. Akt inhibitors MK-2206 and nelfinavir overcome mTOR inhibitor resistance in

- diffuse large B-cell lymphoma. *Clin. Cancer Res.* 2012;18(9):2534-2544.
111. Smith SM, Besien K, Karrison T, Dancey J, McLaughlin P, Younes A, et al. Temsirolimus has activity in non-mantle cell non-Hodgkin's lymphoma subtypes: The University of Chicago phase II consortium. *J. Clin. Oncol.* 2010;28(31):4740-4746.
  112. Witzig TE, Reeder CB, LaPlant BR, Gupta M, Johnston PB, Micallef IN, et al. A phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed aggressive lymphoma. *Leukemia.* 2011;25(2):341-347.
  113. Wilson WH, O'Connor WA, Czuczman MS, LaCasce AS, Gerecitano JF, Leonard JP, et al. Navitoclax, a targeted high-affinity inhibitor of BCL-2, in lymphoid malignancies: A phase 1 dose-escalation study of safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and antitumour activity. *Lancet Oncol.* 2010;11(12):1149-1159.
  114. Souers AJ, Levenson JD, Boghaert ER, Ackler SL, Catron ND, Chen J, et al. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nat. Med.* 2013;19(2):202-208.
  115. Cerchietti LC, Ghetu AF, Zhu X, Da Silva GF, Zhong S, Matthews M, et al. A small-molecule inhibitor of BCL6 kills DLBCL cells in vitro and in vivo. *Cancer Cell.* 2010;17(4):400-411.
  116. Cerchietti LC, Yang SN, Shaknovich R, Hatzi K, Polo JM, Chadburn A, et al. A peptomimetic inhibitor of BCL6 with potent antilymphoma effects in vitro and in vivo. *Blood.* 2009;113(15):3397-3405.
  117. Dunleavy K, Pittaluga S, Czuczman MS, Dave SS, Wright G, Grant N, et al. Differential efficacy of bortezomib plus chemotherapy within molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2009;113(24):6069-6076.
  118. Younes A, Thieblemont C, Morschhauser F, Flinn I, Friedberg JW, Amorim S, et al. Combination of ibrutinib with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) for treatment-naive patients with CD20-

- positive B-cell non-Hodgkin lymphoma: a non-randomised, phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2014;15(9):1019-1026.
119. Naylor TL, Tang H, Ratsch BA, Enns A, Loo A, Chen L, et al. Protein kinase C inhibitor sotrastaurin selectively inhibits the growth of CD79 mutant diffuse large B-cell lymphomas. *Cancer Res.* 2011;71(7):2643-2653.
  120. Hainsworth JD, Arrowsmith ER, McCleod M, His ED, Hamid O, Shi P, et al. A randomized, phase 2 study of R-CHOP plus enzastaurin vs R-CHOP in patients with intermediate- or high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk. Lymphoma.* 2016;57(1):216-218.
  121. Young RM, Staudt LM. A New 'Brew' of MALT1 Inhibitors. *Cancer Cell.* 2012;22(6):706-707.
  122. Younes A, Roomaguera J, Fanale M, McLaughlin P, Hagemeister F, Copeland A. et al. Phase I study of a novel oral Janus kinase 2 inhibitor, SB1518, in patients with relapsed lymphoma: evidence of clinical and biologic activity in multiple lymphoma subtypes. *J. Clin. Oncol.* 2012;30(33):4161-4167.
  123. Pearl J. Probabilistic reasoning in intelligent systems: networks of plausible inference. San Francisco. Morgan Kaufmann Publishers Inc, 1988.
  124. Jain LC, Holmes DE. Innovations in bayesian networks: theory and applications. Holanda. Springer Berlin Heidelberg. 2008.
  125. Neapolitan RE. Learning Bayesian Networks. Illinois. Prentice-Hall Series in Artificial Intelligence. 2003.
  126. Cooper GF, Herskovits E. A Bayesian method for the induction of probabilistic networks from data. *Machine Learning.* 1992;9:309-347.
  127. Gámez Martín JA, Puerta Callejón JM. Sistemas expertos probabilísticos. Cuenca. Ediciones de la Universidad de Castilla-La Mancha. 1998.
  128. Linschoten M, Kamphuis JAM, Rhenen A, Bosman LP, Cramer MJ, Dowvendans PA, et al. Cardiovascular adverse events in patients with non-

- Hodgkin lymphoma treated with first-line cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) or CHOP with rituximab (R-CHOP): a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2020;7(4):e295-e308 .
129. Van Dalen EC, Van der Pal HJH, Kok WEM, Caron HN, Kremer LCM. Clinical heart failure in a cohort of children treated with anthracyclines: a long-term follow-up study. *Eur. J. Cancer.* 2006;42(18):3191-3198.
130. Green DM, Lange JM, Peabody EV, Grigorieva NN, Peterson SM, Kalapurakai JA, et al. Pregnancy outcome after treatment for Wilms tumor: A report from the National Wilms Tumor Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2010;28(17):2824-2830.
131. Pein F, Sakiroglu O, Dahan M, Lebidois J, Merlet P, Shamsaldin A, et al. Cardiac abnormalities 15 years and more after adriamycin therapy in 229 childhood survivors of a solid tumour at the Institut Gustave Roussy. *Br. J. Cancer.* 2004;91(1):37-44.
132. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2003;21(8):1431-1439.
133. Goodman LS, Wintrobe MM, Dameshek W, Goodman MJ, Gilman A, McLennan MT. Nitrogen Mustard Therapy Use of Methyl-Bis(Beta-Chloroethyl)amine Hydrochloride and Tris(Beta-Chloroethyl)amine Hydrochloride for Hodgkin's Disease, Lymphosarcoma, Leukemia and Certain Allied and Miscellaneous Disorders *JAMA Intern. Med.* 1984;251(17):2255-2261.
134. Deyton LR, Walker RE, Kovacs JA, Herpin B, Parker M, Masur H, et al. Reversible cardiac dysfunction associated with interferon alfa therapy in AIDS patients with Kaposi's sarcoma. *N. Engl. J. Med.* 1989;321(18):1246-9.
135. Ishida Y, Meisner JS, Tsujioka K, Gallo JI, Yoran C, Frater RW, et al. Left ventricular filling dynamics: influence of left ventricular relaxation and left atrial

- pressure. *Circulation*. 1986;74(1):187-196.
136. Stoddard MF, Seeger J, Liddell NE, Hadley TJ, Sullivan DM, Kupersmith J. Prolongation of isovolumetric relaxation time as assessed by Doppler echocardiography predicts doxorubicin-induced systolic dysfunction in humans. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992;20(1):62-69.
  137. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, Chen MH, Constine LS, Dwyer M, et al. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: A report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol.* 2015;16(3):e123-e136.
  138. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am. J. Cardiol.* 2011;107(9):1375-1380.
  139. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann. Oncol.* 2020;31(2):171-190.
  140. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Criscitiello C, Aseyev O, Lenihan D, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection, and management. *CA. Cancer J. Clin.* 2016;66(4):309-325.
  141. Ma Y, Bai F, Qin F, Li J, Liu N, Li D, et al. Beta-blockers for the primary prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pharmacol. Toxicol.* 2019;20:1-11.
  142. Caspani F, Tralongo AC, Campiotti L, Asteggiano R, Guisati L, Squizzato A. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *Intern. Emerg. Med.* 2020;16(2):477-486.

## 10. ANEXOS

## **10.1 Artículo 1**

Ferraro MP, Gimeno-Vázquez E, Subirana I, Gómez M, Díaz J, Sánchez-González B, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in diffuse large B-cell lymphoma: NT-proBNP and cardiovascular score for risk stratification. *Eur J Haematol.* 2019;102(6):509-515.

Doi: 10.1111/ejh.13234



Doi: 10.1111/ejh.13234

Doi: 10.1111/ejh.13234

Doi: 10.1111/ejh.13234

Doi: 10.1111/ejh.13234

Doi: 10.1111/ejh.13234

Doi: 10.1111/ejh.13234

