



UNIVERSIDAD DE GRANADA

Escuela de Doctorado de Ciencias de la Salud

Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública

TESIS DOCTORAL

**PREVALENCIA DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR,
ATEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA Y LESIÓN DE ÓRGANO DIANA EN LOS
PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN TRATAMIENTO CON
INHIBIDORES DE LA TIROSIN CINASA**

RICARDO ROA CHAMORRO

Dirigida por Dr. D. Juan Diego Mediavilla García

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Ricardo Roa Chamorro
ISBN: 978-84-1117-266-0
URI: <http://hdl.handle.net/10481/73967>

A mis pacientes

RESUMEN

El pronóstico de la leucemia mieloide crónica mejoró de forma radical desde la introducción de los inhibidores de la tirosin cinasa en 2001. En 2022, la esperanza de vida de estos pacientes es similar a la de la población general. El incremento de la supervivencia ha llevado consigo un aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares en esta población, que puede ser explicado por la suma de los factores de riesgo cardiovascular junto con los efectos secundarios de los inhibidores de la tirosin cinasa.

Este trabajo establece la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos, aterosclerosis subclínica, lesión de órgano diana y enfermedad cardiovascular aterosclerótica en nuestra población de sujetos con leucemia mieloide crónica con tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa, hasta ahora desconocida en España. Además, presentamos hallazgos clínicos que apoyan por primera vez el efecto directo que podría tener nilotinib sobre la presión arterial, así como los primeros resultados de la medida de presión arterial mediante monitorización ambulatoria de presión arterial en un grupo de sujetos con leucemia mieloide crónica. Nuestros hallazgos podrían indicar que una presión arterial no controlada está implicada en el mecanismo proinflamatorio y proaterogénico subyacente al desarrollo de la enfermedad cardiovascular en los pacientes en tratamiento con nilotinib.

Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, aterosclerosis subclínica y lesión de órgano diana en los pacientes con leucemia mieloide crónica en tratamiento con inhibidores de la tirosin cinasa

Capítulo 1. Introducción	17
1.1 La leucemia mieloide crónica.....	17
1.2 Los inhibidores de la tirosin cinasa.....	18
1.3 La enfermedad cardiovascular en población general.....	20
1.3.1 Factores de riesgo cardiovascular clásicos.	
1.4 La enfermedad cardiovascular subclínica y la lesión de órgano diana.....	26
1.4.1 Biomarcadores de riesgo de aterosclerosis.	
1.4.2 Lesión de órgano diana.	
1.5 La enfermedad cardiovascular aterosclerótica.....	32
1.5.1 Cardiopatía isquémica	
1.5.2 Enfermedad cerebrovascular	
1.5.3 Enfermedad arterial periférica	
1.6 La valoración del riesgo cardiovascular.....	34
1.7 Monitorización ambulatoria de presión arterial.....	38
1.7.1 La MAPA como factor pronóstico: lesión de órgano diana, patrones circadianos de presión arterial y variabilidad.	
1.7.2 Interpretación de resultados de MAPA.	
1.8 La enfermedad cardiovascular en los pacientes con leucemia mieloide crónica en tratamiento con inhibidores de la tirosin cinasa.....	41
Capítulo 2. Hipótesis	47
Capítulo 3. Objetivos	49
Capítulo 4. Material y métodos	51
4.1 Tipo de estudio.....	51
4.2 La muestra y su selección.....	51
4.3 Criterios de selección de la muestra.....	51
4.4 Elección del tratamiento con inhibidor de la tirosin cinasa.....	51
4.5 Variables.....	52
4.6 Diseño experimental.....	55

4.7 Recogida y archivo de la documentación del estudio.....	55
4.8 Confidencialidad de los datos.....	55
4.9 Análisis del estadístico.....	56
Capítulo 5. Resultados	57
5.1 Descripción de la población.....	57
5.2 Tratamiento con inhibidores de la tirosin cinasa.....	58
5.3 Prevalencia de la lesión de órgano diana, biomarcadores de riesgo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular.....	58
5.4 Estudio de hipertensión arterial por presión arterial clínica y monitorización ambulatoria de la presión arterial de 24 horas.....	60
5.5 Factores relacionados con el control de la presión arterial.....	60
5.6 Pacientes tratados con un solo inhibidor de la tirosin cinasa a lo largo de su historia oncológica.....	63
5.7 Valoración de la hipertensión arterial en los pacientes tratados con un solo inhibidor de la tirosin cinasa a lo largo de su historia oncológica.....	66
Capítulo 6. Discusión	71
Capítulo 7. Conclusiones	77
Capítulo 8. Bibliografía	79
Capítulo 9. Anexos	89
Anexo 1. Test de Edimburgo.....	89
Anexo 2. Tablas SCORE2 y SCORE2-OP.....	90
Anexo 3. Diagrama para la evaluación del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.....	91
Anexo 4. Hoja de información y consentimiento informado.....	92
Anexo 5. Visto bueno del Comité de Ética Provincial de Granada.....	97
Anexo 6. Artículo publicado.....	98
Capítulo 10. Agradecimientos	107

GLOSARIO DE ABREVIATURAS EMPLEADAS

- ACV: Accidente cerebrovascular.
- ADA: American Diabetes Association.
- AIT: Accidente isquémico transitorio.
- CAC: Cálculo del calcio coronario.
- CV: Cardiovascular.
- DA: Dislipemia aterogénica.
- DM: Diabetes mellitus.
- EAP: Enfermedad arterial periférica.
- ECG: Electrocardiograma.
- ECV: Enfermedad cardiovascular.
- ECVA: Enfermedad cardiovascular aterosclerótica.
- ERC: Enfermedad renal crónica.
- FG: Filtrador glomerular.
- FGFR: Receptor del factor de crecimiento de fibroblastos.
- FRCV: Factores de riesgo cardiovascular.
- FVW: Factor Von Willebrand.
- GIM: Grosor íntima media.
- HDL: Lipoproteínas de alta densidad.
- HF: Hipercolesterolemia familiar.
- HTA: Hipertensión arterial.
- HVI: Hipertrofia ventricular izquierda.
- IAC: Índice albúmina creatinina
- IAM: Infarto agudo de miocardio.
- IAx: Índice de aumento.
- ICAM: molécula de adhesión intercelular.
- IL-1: Interleucina 1.
- IL-6: Interleucina 6.
- ITB: Índice tobillo brazo
- ITC: Inhibidores tirosin cinasa.
- IMC: Índice de masa corporal.
- LDL: Lipoproteínas de baja densidad.
- LMC: Leucemia mieloide crónica.
- LOD: Lesión de órgano diana.
- MAPA: Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial.
- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- PA: Presión arterial.
- PAS: Presión arterial sistólica
- PAD: Presión arterial diastólica.
- PCR: Proteína C reactiva.
- PCRus: Proteína C reactiva ultrasensible.
- PDGFR: Receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas.
- PP: Presión de pulso.
- RM: Respuesta molecular.
- RRC: Respuesta citogenética completa.
- RCV: Riesgo cardiovascular.
- SAHS: Síndrome de apnea-hipoapnea del sueño.
- SCA: Síndrome coronario agudo.
- SEEDO: Sociedad Española de Obesidad.
- SP: Sangre periférica.
- TC: Tomografía computerizada.
- TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa.
- UBE: Unidad de bebida estándar.
- VCAM: Molécula de citoadhesión vascular.

- VEGFR: Receptor del factor de crecimiento endotelial vascular.
- VI: Ventrículo izquierdo.
- VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad.
- VOP: Velocidad onda de pulso.

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

1.1 La leucemia mieloide crónica

La leucemia mieloide crónica (LMC) es definida como una neoplasia mieloproliferativa de una célula madre hematopoyética anómala, que produce la expansión clonal de células diferenciadas de la línea mieloide, provocada por la producción incontrolada de una tirosin cinasa única BCR-ABL1 continuamente activa. Esta proteína es producto del gen de fusión resultado de la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, que da lugar a un cromosoma 22 llamado Philadelphia (Ph1+). La causa de la translocación genética es desconocida; en algunos casos se ha atribuido a factores ambientales, como radiaciones ionizantes o compuestos químicos como derivados del benceno, pero realmente se desconoce el origen. Su cuadro clínico, biológico e histopatológico, viene determinado por una proliferación intensa de la serie granulocítica en la médula ósea, sangre periférica y otros órganos hematopoyéticos, principalmente en el bazo. Su reflejo, una intensa leucocitosis donde están representados todos los elementos madurativos de la granulopoyesis con inmadurez granulocítica, muy frecuentemente acompañada de esplenomegalia y, a menudo, trombocitosis.

Desde el punto de vista evolutivo, la LMC suele cursar en tres etapas, cuyo curso es típicamente escalonado: un periodo de cronicidad llamado *fase inicial, crónica o mielocitaria*, que suele durar años y que se caracteriza por presentar escasas manifestaciones clínicas; una *fase acelerada*, donde suelen aparecer los primeros síntomas sistémicos y hay cambios en la proporción de los elementos inmaduros en la sangre periférica (SP), aparición de alteraciones citogenéticas complejas y supervivencia de pocos meses sin tratamiento, y una fase final denominada *crisis blástica*, con características similares a la de una leucemia aguda y con un pronóstico mucho más desfavorable al de las otras etapas por su resistencia al tratamiento.

La LMC se presenta habitualmente entre los 40 y 60 años, aunque puede aparecer en cualquier rango de edad. Representa el 15-20% de todas las leucemias. La incidencia de la enfermedad en Estados Unidos se ha estimado en torno a 1-1,5 casos por 100 000 personas y año, con una prevalencia de 1/170 000, diagnosticándose entre 3500 y 5000 nuevos casos al año (1). La incidencia en España viene recogida en el registro poblacional del proyecto EUTOS, con una incidencia de 1,08 casos por cada 100 000 habitantes y un ligero predominio en varones (2).

La supervivencia a los 10 años previa a la introducción de los inhibidores de la tirosin cinasa (ITC) era menor del 10%; actualmente la esperanza de vida es similar a la de población general para la mayoría de los pacientes que presentan respuesta al tratamiento (3).

1.2 Los inhibidores de la tirosin cinasa

La LMC fue la primera neoplasia tratada con éxito con los ITC (1). Concretamente, en 2001 imatinib se aprobó como el primer ITC para el tratamiento de la LMC, cambiando totalmente el panorama de esta enfermedad. Consiguió una mejora drástica en el pronóstico de la enfermedad: con esta medicación la supervivencia a los 5 años en los pacientes con nuevo diagnóstico de LMC se incrementó del 40 al 90%, con una esperanza de vida similar a la de controles sanos aparejados por edad (3)(4)(5). Hoy en día, tanto nilotinib como dasatinib han sido aprobados en pacientes con nuevo diagnóstico de LMC en fase crónica (6). Los ITC de segunda generación en primera línea de tratamiento demostraron ser más eficaces que imatinib, porque consiguen mayor respuesta citogenética completa (RCC) (no se encuentran células con el cromosoma Philadelphia en médula ósea) y mayor número y más profundas respuestas moleculares (RM) (no se detectan mediante técnica de reacción en cadena de polimerasa el gen BCR-ABL en sangre periférica) con menos tasas de progresión a fase acelerada y crisis blástica (7)(8).

Posteriormente se introdujo bosutinib (ITC de segunda generación) y ponatinib (de tercera generación); este último fue diseñado específicamente para unirse a BCR-ABL con una potencia muy alta para inhibir un amplio espectro de mutaciones que confieren resistencia frente a otros ITC (incluida la T315I) (9).

Estos fármacos bloquean la unión de adenosin trifosfato a la tirosina cinasa BCR-ABL1, inhibiendo vías de señal, llevando finalmente a la apoptosis a las células con dicho reordenamiento, respetando a la célula normal. Los fármacos se recogen en la tabla 1.

Tabla 1. Inhibidores de la tirosin cinasa clasificados por generación del fármaco.

Generación de fármaco	Inhibidor de la tirosin cinasa
Primera generación	Imatinib
Segunda generación	Nilotinib, dasatinib, bosutinib
Tercera generación	Ponatinib

Tabla 1. inhibidores de la tirosin cinasa clasificados según la generación del fármaco.

Imatinib

Imatinib fue el primer inhibidor selectivo de la tirosin cinasa BCR-ABL. Supuso una verdadera revolución en el tratamiento de la LMC, consiguiendo una mejora clara en el pronóstico de la enfermedad, por lo que durante más de 10 años se ha considerado el tratamiento de primera línea (3)(5).

La dosis habitual recomendada con 400 mg cada 24 horas, aunque puede variar según las características del paciente.

Nilotinib

Nilotinib es un inhibidor potente y altamente selectivo de la actividad de la tirosin cinasa ABL de la oncoproteína BCR-ABL. La molécula se acopla con alta afinidad al lugar de unión del ATP, con mejor ajuste topológico al dominio de unión de la cinasa que imatinib, lo que se traduce en una potencia aproximadamente 30 veces superior a este último; también mantiene la actividad frente a 32/33 formas mutantes de BCR-ABL resistentes a imatinib (10).

La dosis habitual de nilotinib es 400 mg dos veces al día, aunque puede variar según las características del paciente y posible toxicidad.

Dasatinib

Dasatinib es un ITC de segunda generación que ha demostrado mejor resultado en el tratamiento de la LMC que imatinib. Se une a conformaciones de la cinasa BCR/ABL diferentes de aquellas a las que se une imatinib, lo que le confiere una diferente actividad (11)(12).

La dosis habitual de dasatinib son 100 mg al día, aunque la dosis puede reducirse a 50 mg diarios en caso de toxicidad.

Bosutinib

Bosutinib es un ITC de segunda generación que presenta inhibición dual del Src y ABL tirosin cinasa, con actividad demostrada frente a mutaciones resistentes a imatinib, nilotinib y dasatinib (salvo la T315I), y con mínima actividad inhibitoria de PDGFR o c-Kit. Ha demostrado eficacia en estudios clínicos prospectivos como segunda y tercera línea terapéutica en pacientes con resistencia o intolerancia a otros ITC (13).

La posología aprobada es de 500 mg al día, aunque la dosis máxima es de 600 mg diarios. En caso de toxicidad puede reducirse a 300 mg diarios.

Ponatinib

Ponatinib es un ITC de tercera generación que fue diseñado específicamente para unirse a BCR-ABL con una potencia muy alta para inhibir un amplio espectro de mutaciones que confieren resistencia frente a otros ITC (incluida la T315I).

En octubre de 2013 se suspendió temporalmente la administración de ponatinib por un aumento significativo de eventos cardiovasculares (ECV) detectado en la fase II del ensayo clínico

PACE (14). Ante la ausencia de otras alternativas terapéuticas (salvo el trasplante de médula ósea y en algunos casos el omacetaxine) para la mutación T315I, en enero de 2014 se reanudó su venta con un importante aviso sobre el aumento de riesgo de eventos oclusivos arteriales y venosos.

1.3 La enfermedad cardiovascular aterosclerótica en la población general

Los estudios epidemiológicos cardiovasculares realizados en los últimos años contribuyeron de forma importante a nuestro conocimiento sobre la importancia de los factores de riesgo en la predicción de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) y han conducido al desarrollo de métodos para estimar el riesgo global de enfermedad cardiovascular del individuo (15)(16)(17).

En población general, el riesgo de enfermedad coronaria, la enfermedad arterial periférica, el accidente cerebrovascular y la muerte cardiovascular pueden predecirse sobre una suma de factores de riesgo *clásicos*: hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), dislipemia, obesidad, tabaquismo, edad y sexo.

No todos los eventos cardiovasculares ocurren en personas con múltiples factores de riesgo cardiovascular (FRCV) *clásicos*. Parecen coexistir otras situaciones clínicas y marcadores inflamatorios y de trombosis que contribuyen en la ECVA, asociados, o no, a los FRCV clásicos. Entre ellos podemos destacar la proteína C reactiva, la interleucina 1, interleucina 6, fibrinógeno, fosfolipasa asociada a lipoproteína A2, homocisteína y lipoproteína (a) (18).

A continuación, se describen brevemente los factores de riesgo cardiovascular clásicos y biomarcadores de riesgo de aterosclerosis.

1.3.1 Factores de riesgo cardiovascular clásicos

Hipertensión arterial

La HTA se define, según la última guía clínica de la ESH/ESC de 2018 (19) como una elevación mantenida de presión arterial sistólica (PAS) igual o mayor de 140 mmHg, o una presión arterial diastólica (PAD) igual o mayor a 90 mmHg. Los valores límites en la definición están en constante revisión, como se puede observar tras la publicación de la última guía de la *American Heart Association* y *American College of Cardiology*, donde el límite para definir a un sujeto como hipertenso queda en 130/80 mmHg (20).

En la tabla 2 podemos ver la definición y clasificación de la hipertensión arterial según la *ESH/ESC 2018 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension*.

Tabla 2. Definiciones y clasificación de las cifras de presión arterial en consulta (mmHg)*

Categoría	Sistólica		Diastólica
Óptima	< 120	y	< 80
Normal	120 - 129	y/o	80 - 84
Normal alta	130 - 139	y/o	85 - 89
HTA de grado 1	140 - 159	y/o	90 - 99
HTA de grado 2	160 - 179	y/o	100 - 109
HTA de grado 3	≥ 180	y/o	≥ 110
HTA sistólica aislada	≥ 140	y	< 90

*Tabla 2. Definición y clasificación de la hipertensión arterial según los valores de presión arterial. *La categoría se define por el valor más elevado de presión arterial, ya sea sistólica o diastólica. La HTA sistólica aislada debe clasificarse en grado 1, 2 o 3 según los valores de PAS en los intervalos indicados. Modificado de 2018 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension.*

La HTA supone una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, afectando a mil millones de personas, siendo la responsable de 7,6 millones de muertes cada año (aproximadamente un 13,50% de las totales). La prevalencia de la HTA es alrededor del 40% entre los adultos de 35 y 60 años (21)(22).

En España, la prevalencia de HTA en la población mayor de 18 años es del 42,60% (22), alcanzando el 68% en mayores de 60 años. Sin embargo, el grado de control de la PA dista de ser óptimo, como señaló el estudio PRESCAP solo el 40% de los sujetos hipertensos cumplía objetivos terapéuticos (23).

El mecanismo por el que los pacientes hipertensos desarrollan enfermedad cardiovascular es múltiple. Primero, la HTA provoca lesión en las paredes vasculares con aceleración del proceso aterotrombótico y tendencia al desarrollo de aneurismas, ambos responsables del desarrollo de enfermedad coronaria, cerebrovascular y arterial periférica; segundo, favorece el desarrollo de hipertrofia y remodelado del ventrículo izquierdo y cambios secundarios en la aurícula izquierda que incrementan el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular; y tercero, existe el problema añadido de que los hipertensos, con mayor frecuencia que los no hipertensos, suelen presentar asociados otros factores de riesgo cardiovascular.

La HTA es la causante de alrededor del 62% de los accidentes cerebrovasculares (ACV) y del 49% de los infartos agudos de miocardio (IAM) y es el principal factor de riesgo para el

desarrollo de nefroangioesclerosis y uno de los principales para presentar enfermedad renal terminal.

Diabetes mellitus

En la actualidad, la *American Diabetes Association* (ADA) la define como “una enfermedad metabólica crónica caracterizada por hiperglucemia, asociada fuertemente con complicaciones tanto microangiopáticas como macroangiopáticas y que requiere de la atención médica continuada y educación sanitaria del paciente, con el fin de prevenir las complicaciones agudas y reducir el riesgo de aquellas que se presentan a largo plazo” (24). Existen una serie de criterios para el diagnóstico de DM. La ADA establece los siguientes (Tabla 3).

Tabla 3. Criterios para el diagnóstico de diabetes

Glucosa en ayuno mayor o igual a 125 mg/dl (sin ingesta calórica en las últimas 8 horas).

Glucosa plasmática a las 2 horas mayor o igual de 200 mg/dl durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa. La prueba debe ser realizada con una carga de 75 gramos de glucosa anhidra disuelta en agua.

Hemoglobina glicosilada (A1C) mayor o igual a 6,5%.

Paciente con síntomas clásicos de hiperglicemia o crisis glucémica con una glucosa al azar mayor o igual a 200 mg/dl.

Tabla 3. Criterios para el diagnóstico de diabetes. Con la presencia de uno de ellos el paciente puede ser diagnosticado de diabetes mellitus. Adaptado de ADA. Standards of Medical Care in Diabetes 2018.

La organización mundial de la salud (OMS) calcula que hay más de 170 millones de personas con diabetes en el mundo, y es probable que esta cifra se vea duplicada en 2030. La prevalencia mundial de diabetes en adultos ha aumentado del 4,70% en el año 1980 hasta alcanzar el 8,50% en 2014. En España la prevalencia varía entre el 4 y el 18% de la población (25).

El estudio di@betes, probablemente el estudio más representativo de nuestro país, establece una prevalencia de diabetes del 13,80%. En este estudio la mitad de los pacientes desconocía su diagnóstico.

La DM es considerada uno de los principales problemas de salud pública, social y económico a nivel mundial por su aumento progresivo en la incidencia, su elevada prevalencia, el número de muertes prematuras, la gran utilización de recursos sanitarios y el elevado coste económico, adquiriendo en los últimos años proporciones de epidemia. En nuestro país es la tercera causa de mortalidad en mujeres y la séptima en varones. Representa entre el 4,40% del gasto sanitario en España (25).

La primera causa de morbimortalidad de la DM viene dada por las complicaciones vasculares, identificándose a la DM como el mayor factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular. Puede afectar tanto a vasos grandes y de mediano calibre (macroangiopatía), más frecuentes en la DM tipo 2, como a vasos de pequeño calibre (microangiopatía), más frecuentes en la DM tipo 1. El mecanismo del daño vascular está basado principalmente en la aterogénesis.

Dislipemia

Las cifras de colesterol total y el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL colesterol) se asocian de forma independiente, intensa y continua con el riesgo de enfermedad coronaria (26). Constituye uno de los principales factores de riesgo modificables para el desarrollo de la arteriosclerosis y de la enfermedad cardiovascular. En la tabla 4 se puede observar la clasificación de ATP III de colesterol, LDL y HDL.

Tabla 4. Clasificación ATP III de colesterol LDL, total y HDL (mg/dL)

LDL colesterol (mg/dL)	
< 100	Óptimo
100 - 129	Cercano a óptimo
130 - 159	Límite alto
160 - 189	Alto
≥ 190	Muy alto
Colesterol total (mg/dL)	
< 200	Deseable
200 - 239	Límite alto
≥ 240	Alto
HDL colesterol (mg/dL)	
< 40	Bajo
≥ 60	Alto

Tabla 4. Clasificación de los valores de colesterol total y distintas fracciones. LDL: lipoproteínas de baja densidad. HDL: Lipoproteínas de alta densidad. Adaptado de Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III).

Según el estudio ENRICA (27), siguiendo los criterios del ATP III, un 50% de la población española adulta (mayor de 18 años) tiene hipercolesterolemia (colesterol total \geq 200 mg/dl y/o sigue tratamiento farmacológico). Aproximadamente el 45% tienen cifras de colesterol LDL superiores a 130 mg/dl o tratamiento farmacológico. En torno al 23% de hombres y 12% de mujeres tienen hipertrigliceridemia (triglicéridos \geq 150 mg/dl o reciben tratamiento para ello). El 25% de los hombres y el 26% de las mujeres tienen cifras de colesterol HDL bajas (menor del 40 mg/dl en varones y menor de 50 mg/dl en mujeres).

Existe un perfil dislipémico llamado dislipemia aterogénica (DA), que se caracteriza por el aumento de triglicéridos, descenso de c-HDL, niveles moderados de c-LDL y un fenotipo de partículas de c-LDL pequeñas y densas con un aumento de partículas remanentes y de apoB. La DA es muy prevalente en los pacientes con alto o muy alto riesgo cardiovascular (RCV), en los diabéticos tipo 2, con síndrome metabólico y/o con enfermedad cardiovascular establecida. Se ha asociado de forma independiente con aumento del RCV.

El incremento de cifras de colesterol total y c-LDL, así como descenso de c-HDL, están implicadas en el mecanismo de la formación de placa de ateroma y aterosclerosis.

Obesidad

La OMS calificó a la obesidad como la pandemia del siglo XXI debido a los signos claros de la tendencia al aumento en su prevalencia, que se ha duplicado en el mundo entre 1980 y 2008. En la actualidad, la obesidad es padecida por una de cada tres personas en países desarrollados. Además, constituye la segunda causa de muerte prevenible y evitable, después del tabaco. Al menos un 15,90% de las muertes ocurridas en España son debidas al exceso de peso, es decir una de cada 6 muertes.

En España, el estudio ENRICA (28), representativo de la población general adulta (\geq 18 años), encontró una prevalencia de obesidad (definida como un índice de masa corporal \geq 30 kg/m²) del 22,90% (24,40% en hombres y 21,40% en mujeres), aumentando con la edad (35% con 65 años o más) y menor nivel educativo.

En función del porcentaje graso, podríamos definir como sujetos obesos aquellos que presentan porcentajes de grasa por encima de los valores normales, que son del 12 al 20% en varones y del 20 - 30% en mujeres. Para evaluar la obesidad, los comités internacionales de expertos y los consensos actuales recomiendan el cálculo del Índice de Masa Corporal (IMC) (tabla 5) o Índice de Quetelet como el método de referencia por su fácil utilización, reproductibilidad y

capacidad para reflejar la adiposidad en la mayoría de la población. Se acepta como de punto de corte para la obesidad un IMC mayor o igual a 30 kg/m².

Tabla 5. Criterios SEEDO para definir la obesidad en grado según el IMC en adultos.

Categoría	Valores límite del IMC (kg/m ²)
Peso insuficiente	< 18,5
Normopeso	18,5 - 24,9
Sobrepeso grado I	25 - 26,9
Sobrepeso grado II (preobesidad)	27 - 29,9
Obesidad grado I	30 - 34,9
Obesidad grado II	35 - 39,9
Obesidad grado III (mórbida)	30 - 49,9
Obesidad grado IV (extrema)	≥ 50

Tabla 5. Clasificación de los pacientes según su IMC. IMC: Índice de masa corporal.

Tabaquismo

El tabaquismo se considera como el principal factor de riesgo evitable para las ECVA, aumentando la incidencia de IAM, angina de pecho, ACV, aneurisma de aorta y arteriopatía periférica. Además, se ha demostrado una correlación entre el número de cigarrillos consumidos y la incidencia de eventos CV (16)(29).

El tabaco es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de aterosclerosis. Entre los mecanismos subyacentes, el consumo de tabaco se asocia a cambios en las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas y lípidos, así como a alteraciones estructurales de las lipoproteínas (principalmente niveles más elevados de colesterol total, triglicéridos, c-VLDL y c-LDL, así como concentraciones séricas de c-HDL y apolipoproteína A1 más bajas que en población no fumadora. Además, las alteraciones inducidas por el tabaco sobre el endotelio disminuyen su acción antitrombótica y aumentan la trombogénesis, contribuyendo a la alteración de la función plaquetaria. Otro mecanismo de agresión vascular producido por el tabaco es la lesión y disfunción endotelial, con disminución de la producción de óxido nítrico.

El estudio Framingham (30) demostró que por cada 10 cigarrillos fumados diariamente la mortalidad aumenta un 18% entre los hombres y un 31% entre las mujeres por causa cardiovascular. Además, el tabaco potencia de forma sinérgica los efectos de los otros factores de

riesgo cardiovascular (31). En un estudio (32) realizado en España se describe que el tabaquismo es el segundo factor de riesgo, después de la obesidad, con mayor impacto poblacional en varones, y explica el 34% de los eventos de cardiopatía isquémica y es inferior entre las mujeres, debido posiblemente a la menor prevalencia del consumo de tabaco.

En la Encuesta Europea de Salud en España de 2020, el 23% de la población de 15 y más años afirmaba que fumaba a diario, el 3,10% era fumadores ocasionales. Por sexo, el porcentaje de fumadores es del 23,30% en hombres y del 16,40% en mujeres.

1.4 Enfermedad cardiovascular aterosclerótica subclínica y la lesión de órgano diana

La arterioesclerosis es la causa subyacente de la mayor parte de los casos de cardiopatía isquémica, ictus isquémico y arteriopatía, tanto aórtica como periférica. Es un proceso patológico continuo, que progresa de manera silente a lo largo de años, favorecido por los diferentes factores de riesgo cardiovascular. Es responsable de los cambios estructurales y funcionales de la pared arterial. Los mecanismos de degeneración y rotura de las fibras elásticas, que son reemplazadas por colágeno, producen hipertrofia de la íntima, necrosis del músculo liso medial y fenómenos de fibrosis e inflamación que darán lugar a un proceso de adaptación a través del cual determinadas propiedades como la distensibilidad, la complianza y la capacitancia sufren un proceso regresivo que concluye en una disminución de la elasticidad y, consecuentemente, un aumento de rigidez arterial, asociado a un aumento del riesgo cardiovascular (33).

El estudio PESA, con más de 4000 pacientes estudiados con edad comprendida entre los 40 y 54 años, evaluó la presencia de aterosclerosis asintomática mediante la realización de ecografía 2D y 3D, así como mediante TC coronario, demostrando que la presencia de aterosclerosis subclínica afectaba al 63% de los participantes (34). Las regiones vasculares más afectadas fueron las ileofemorales (44%), seguidas por las carótidas (31%) y aorta (25%).

Existen pruebas analíticas y de imagen que pueden detectar el daño vascular años antes de la aparición de sintomatología, pudiendo corregir los FRCV modificables e incluso instaurar tratamiento para evitar la progresión de la enfermedad arteriosclerótica. El objetivo del médico en este caso debe ser evitar siempre la instauración de lesión de órgano diana.

1.4.1 Biomarcadores de riesgo de aterosclerosis

Los biomarcadores son definidos como indicadores que pueden ser medidos de forma cualitativa o cuantitativa y que, cuando están alterados, pueden ser correlacionados con la patogénesis de la enfermedad o manifestación de la misma (35)(36)(37).

Existen además numerosos marcadores inflamatorios cuyo nivel sérico se ha correlacionado con la carga aterosclerótica vascular del individuo, y que representan el riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares, con lo que podrían ser utilizados para identificar sujetos que tengan predisposición para desarrollar la enfermedad en fase subclínica. Existen marcadores con evidencia reconocida en la predicción de enfermedad cardiovascular, como es el caso de la proteína C reactiva (PCR), mientras que en otros todavía se discute su papel.

El papel de los biomarcadores inflamatorios puede ser doble: como señal de lesión preclínica o como mediador en el proceso de aterosclerosis.

Proteína C reactiva: la PCR es una proteína de fase aguda y un marcador de inflamación. Distintos estudios la sitúan de forma activa en el proceso aterogénico. En adultos, la PCR, detectada con técnicas ultrasensibles (PCRus), se asocia con los factores de riesgo tradicionales y su concentración basal predice el riesgo de un primer evento isquémico cardíaco, accidente cerebro vascular isquémico o enfermedad arterial periférica. La inclusión de la PCRus en la práctica clínica puede mejorar el cálculo del riesgo cardiovascular (38)(39). En prevención primaria solo es recomendable evaluar el nivel de PCR en pacientes con riesgo intermedio en la escala de Framingham.

Interleucina 6: Tanto los niveles de IL-6 como de los receptores de IL-6 tienen un papel directo en el desarrollo de enfermedad coronaria cardíaca. Se prevé que en un futuro puedan ser una diana terapéutica para la prevención de enfermedad coronaria. En el estudio CANTOS, el uso de un anticuerpo monoclonal frente IL1-b (canakinumab), redujo los eventos coronarios de los pacientes tratados independientemente de la reducción de los niveles de colesterol LDL (40)(41).

Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α): Es una citocina proinflamatoria con múltiples actividades biológicas y que se asocia directamente con inflamación sistémica, influyendo en la patogénesis de la aterosclerosis (37).

Mieloperoxidasa: Valores elevados de esta enzima están asociados a mayor prevalencia de enfermedad coronaria e incluso pueden predecir la presencia de síndrome coronario agudo en pacientes con dolor torácico (42).

Moléculas de adhesión: Estas moléculas se han relacionado con la enfermedad coronaria. Entre ellas destacan la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), molécula de citoadhesión vascular 1 (VCAM-1) y selectina (37).

Homocisteína: La hiperhomocisteinemia se ha asociado a la enfermedad coronaria, estenosis carotídea, ictus y enfermedad arterial periférica. La cisteína se relaciona estructural y

metabólicamente con la homocisteína, y se asocia con un mayor riesgo para enfermedad vascular periférica. Sin embargo, los valores de homocisteína también pueden verse afectados por multitud de causas, por lo que resulta un marcador inespecífico. Aún así está por demostrar que su tratamiento específico reduzca el riesgo cardiovascular (43).

Lipoproteína asociada a la fosfolipasa A2: Existe una relación entre la fosfolipasa A2 con la aterogénesis y el riesgo de enfermedad coronaria (37).

Anticuerpos contra LDL oxidado: Un título elevado de estos anticuerpos puede predecir de forma independiente la progresión de la aterosclerosis (37).

Factores de la coagulación (37):

- **Fibrinógeno plasmático:** Los valores de fibrinógeno plasmático son un factor de riesgo independiente para la enfermedad coronaria. Se debate si el fibrinógeno juega un papel en la progresión de la aterosclerosis o solo es un marcador de la inflamación crónica vascular (44).
- Otros factores como el **dímero D, la trombomodulina, factor von Willebrand** podrían estar relacionados en la fisiopatología de la aterosclerosis. Estudios recientes como el COMPASS, ha demostrado que el tratamiento anticoagulante a dosis bajas podría ser una terapia útil de prevención de la enfermedad arterioesclerótica estable (45).

Marcadores de disfunción endotelial: La disfunción endotelial inducida por la dislipemia y el estrés oxidativo es un paso inicial para la aterosclerosis. Muchos estudios han encontrado que la disfunción endotelial de las arterias coronarias y el aumento del estrés oxidativo predicen la progresión a largo plazo de la aterosclerosis y un aumento de incidencia de los eventos cardiovasculares. Existen una serie de nuevos marcadores con creciente interés en la investigación y práctica clínica (37).

- **Células endoteliales progenitoras:** La disminución de estas células en la circulación se asocia con disfunción endotelial y aumento del riesgo en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (37).
- **Dimetilarginina asimétrica:** Consiste en un inhibidor endógeno de la óxido nítrico sintetasa que podría ser un factor de riesgo independiente para la disfunción endotelial y riesgo cardiovascular (37).

1.4.2 Lesión de órgano diana

La lesión de órgano diana (LOD) se define como los cambios estructurales o funcionales en las arterias u órganos terminales (corazón, vasos sanguíneos, cerebro, ojos y riñón) causados por los FRCV. Es un marcador de ECV preclínica o asintomática. Algunos tipos de LOD, especialmente en estadios iniciales, son reversibles (46). La LOD incrementa el RCV (47)(48)(49). Existen diversas pruebas analíticas y de imagen no invasivas que pueden ayudar en su diagnóstico. El papel de estas ha ido aumentando de forma sustancial en los últimos años, siendo de uso diario en la consulta. Entre los métodos más utilizados destacan (50):

Microalbuminuria: Es definida como la excreción urinaria persistente de albúmina por encima de los valores normales, pero que no es detectada por los métodos convencionales semicuantitativos. Sus valores están definidos entre 30 y 300 mg/dl. Refleja una disfunción glomerular o, menos frecuentemente, tubulointersticiales. Para poder diagnosticarla, deben ser descartados daños estructurales o infecciones del tracto urinario, entre otros factores (51).

Electrocardiograma (ECG): El electrocardiograma es una técnica útil en el diagnóstico de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y, por tanto, de lesión de órgano subclínico. A pesar de su baja sensibilidad, dado su fácil acceso e interpretación debe ser la primera herramienta para evaluar signos de HVI. Puede medirse a través del índice de Sokolow-Lyon (suma del voltaje de onda R en V5-6 + onda S en V1 > 35 mm) o el criterio de voltaje de Cornell (suma de onda R en aVL + onda S en V3 > 20 mm en mujeres o > 28 mm en varones).

Ecocardiografía: La ecocardiografía es una técnica más sensible que el ECG para el diagnóstico de HVI y cuantifica de manera precisa la masa del ventrículo izquierdo y los patrones geométricos de HVI. Es un potente predictor de mortalidad tanto en pacientes hipertensos como en la población general (52)(53). La regresión de la HVI ecocardiográfica debida al tratamiento de la hipertensión predice un mejor pronóstico (54). La ecocardiografía transtorácica (ETT) bidimensional proporciona información sobre la geometría del ventrículo izquierdo (VI), el volumen de la aurícula izquierda, las dimensiones de la raíz aórtica, la función sistólica y diastólica del VI, entre otros. No se sabe si los parámetros adicionales, además de la evidencia del aumento de la masa del VI y la dilatación de la aurícula izquierda, son útiles para ayudar a estratificar el RCV. La ETT tridimensional es un método más fiable para el análisis cuantitativo, específicamente para la masa, los volúmenes y la fracción de eyección del VI, y tiene una reproducibilidad superior a la ETT bidimensional, pero una validación pronóstica mucho menor (55).

Ecografía de alta resolución de la carótida: Permite, entre otras cosas, medir el grosor íntima media (GIM) de la pared arterial. El GIM se define como la doble línea visualizada por

ecografía entre las paredes de la arteria carótida, visible en el eje longitudinal. Consiste en dos estructuras anatómicas paralelas delimitadas por la luz-íntima y la media-adventicia. El grosor intima-media corresponde a la distancia entre estas dos estructuras (56). Los valores de referencia del GIM carotídeo en la población española fueron estudiados por el grupo de Grau (57) y publicados en 2012. Los principales factores determinantes del GIM carotídeo son la edad, la presión del pulso, el sexo y el hábito tabáquico, por lo que se recomienda ajustar los valores de estos grupos poblacionales mediante tablas de referencia y percentiles. Las guías europeas de hipertensión arterial de 2018 consideran como lesión de órgano un valor $\geq 1,5$ mm o un aumento focal en el espesor de 0,5 mm o 50% del valor del IMT carotídeo circundante (19)(58).

Sin embargo, la medida del GIM no se recomienda para la evaluación sistemática del RCV, debido a la falta de estandarización metodológica y la ausencia de valor agregado de la GIM en la predicción de futuros eventos de ECV, incluso en el grupo de riesgo intermedio (17)(59). Por esto, su uso ha decaído en los últimos tiempos.

La ecografía carotídea también permite calcular el tamaño y volumen de placa aterosclerótica. La placa se define como la presencia de un engrosamiento de la pared focal que es mayor o igual al 50 % de la pared del vaso circundante, o como una región focal con una medida de GMI $\geq 1,5$ mm que sobresale hacia la luz (60). Aunque la evidencia es menos extensa que para el cálculo del calcio coronario (CAC), la evaluación de la placa en la arteria carótida mediante ultrasonografía probablemente también reclasifica el riesgo de ECV (61)(60), y puede considerarse como un modificador de riesgo en pacientes con riesgo intermedio. La evaluación de la placa aterosclerótica (en carótidas, pero también en arterias femorales) mediante ecografía 3D es considerada como un buen predictor de enfermedad cardiovascular (62), aunque existen dudas sobre la superioridad de esta técnica a la ecografía 2D (63).

Índice tobillo-brazo (ITB): Es un método simple y económico para confirmar la sospecha clínica de enfermedad arterial oclusiva de miembros inferiores (64). Se calcula dividiendo en cada uno de los miembros la presión arterial sistólica más alta del tobillo (arteria postero-tibial o arteria dorsal del pie) entre la presión arterial sistólica más alta obtenida en los miembros superiores.

Para su determinación se necesita un esfigmomanómetro con un brazalete que ocupe el 40% de la extremidad y un Doppler portátil con sonda de 8 MHz. Sin embargo, hoy día disponemos de dispositivos automáticos, perfectamente validados (65), que nos facilitan esta medida en la práctica clínica diaria. El punto de corte es un valor igual o menos a 0,9. La interpretación de los resultados se recoge en la tabla 6.

Tabla 6. Resultados del índice tobillo-brazo y su interpretación

Índice	Interpretación
0,91 - 1,3	Generalmente excluye la enfermedad arterial periférica, pero si la clínica es sugerente se deben solicitar otras pruebas.
> 1,3	Sugiere la presencia de calcificación en los vasos de modo que se deberían solicitar otras pruebas. Se correlaciona con un alto riesgo cardiovascular.
≤ 0,9	Diagnóstico de enfermedad arterial periférica (S 95% E 100%) con estenosis mayor o igual al 50% de la luz del vaso.
0,6 - 0,9	Enfermedad arterial periférica leve-moderada
< 0,6	Enfermedad arterial periférica grave
0,4 - 0,9	Suele relacionarse clínicamente con la claudicación.
< 0,4	Suele correlacionarse con ulceraciones o dolor en reposo.

Tabla 6. Interpretación de resultados del índice tobillo brazo según el cociente resultante. E: Especificidad. S: Sensibilidad.

Velocidad de onda de pulso (VOP): La velocidad onda de pulso es la velocidad de trayecto del pulso a lo largo de un segmento arterial, siendo su unidad de medida m/s. La cuantificación de la velocidad de la onda de pulso carotídeo-femoral es una técnica no invasiva para valorar la rigidez arterial que ofrece un valor predictivo independiente de morbilidad CV y por cualquier causa, eventos coronarios e ictus en pacientes con hipertensión esencial sin complicaciones y en la población general (66).

Existe además una reflexión de la onda de presión de pulso (PP), cuya velocidad también depende de la rigidez arterial. En la aorta central hay poca superposición entre las ondas de aumento y de reflexión, pero conforme aumenta la VOP se produce una superposición progresiva. Como resultado se desarrolla un aumento de la presión sistémica tardía y empieza a alterarse el sistema normal de amplificación. El aumento de presión central resultante se cuantifica calculando el índice de aumento (IAx), medido en porcentaje (%), que es el porcentaje de la onda de PP central que puede atribuirse a la onda de reflexión. Se considera normal por debajo del 35%. Al final, cuanto más elástica sea una arteria, más lenta será la VOP y más lenta su curva de reflexión.

La VOP considerada normal, según las guías europea de hipertensión y cardiología, es de 10 m/s. Valores superiores deben ser considerados como aumento de la rigidez arterial y por tanto puede reclasificar a muchos pacientes de riesgo intermedio en riesgo elevado. Sin embargo, los valores de referencia considerados como normales pueden cambiar, especialmente por la

edad (67). En este caso, para el cálculo de la VOP, además de la edad se tiene en cuenta talla, peso, presión central y la impedanciometría aórtica. De esta forma se obtiene el valor de la VOP y dos valores de referencia (percentiles 25 y 75) entre los que están comprendidos las medidas definidas como normales (68).

1.5 La enfermedad cardiovascular aterosclerótica

La ECVA es una patología común en la población general, afectando especialmente a sujetos mayores de 60 años. En España, el estudio SIMETAP (69) determinó que el 9,20% de los sujetos presentaban ECV (4,80% enfermedad coronaria, 3,80% ECV y 2,30% EAP). Es la principal causa de muerte en los países desarrollados. La ECV comprende tres áreas principales: cardiopatía coronaria isquémica, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica. El espectro clínico de la enfermedad es variable, oscilando desde sujetos asintomáticos hasta situaciones que provocan el fallecimiento del individuo.

La ECVA es la progresión de la ECVA subclínica: el engrosamiento de la íntima es normal en todos los grupos de edad y se caracteriza por la acumulación de células de músculo liso dentro de la íntima. El xantoma íntimal o la denominada estría grasa corresponde a la acumulación de macrófagos predominantemente dentro de la íntima. El engrosamiento de la íntima patológico marca la primera de las lesiones progresivas y denota la acumulación de lípidos extracelulares en ausencia de necrosis aparente. Posteriormente, el ateroma del casquete fibroso indica la presencia de un núcleo necrótico encapsulado. Eventualmente, el núcleo puede adelgazarse (fibroateroma de capa fina) y puede romperse, permitiendo un contacto lento del contenido del núcleo necrótico, provocando una trombosis luminal.

1.5.1 Cardiopatía isquémica

La cardiopatía isquémica, también conocida como cardiopatía coronaria, es el término asociado con un suministro inadecuado de sangre al miocardio debido a la obstrucción de las arterias coronarias epicárdicas, generalmente por aterosclerosis. Los pacientes pueden tener enfermedad crónica (estable) o aguda (inestable). La presencia de FRCV favorece el desarrollo de cardiopatía isquémica. En población española, el sobrepeso y el tabaquismo en varones son los factores de riesgo cardiovascular a los que cabe atribuir un mayor impacto poblacional en la enfermedad coronaria (32).

1.5.2 Enfermedad cerebrovascular

La enfermedad cerebrovascular isquémica consiste en una variedad de afecciones en las que se reduce el flujo sanguíneo a parte o todo el cerebro, lo que da como resultado daño tisular. Se puede presentar de forma aguda y crónica. Los accidentes cerebrovasculares (ACV) isquémicos se deben a una reducción o bloqueo completo del flujo sanguíneo, y representan el 80% de todos los ACV. Esta reducción puede deberse a una disminución de la perfusión sistémica, estenosis grave u oclusión de un vaso sanguíneo. Las principales causas de isquemia son la trombosis, la embolización y el infarto lacunar por enfermedad de vasos pequeños.

En la mayoría de los casos de ACV juegan un papel importante los FRCV y el desarrollo de aterosclerosis. El desarrollo de placas ateroscleróticas a nivel carotídeo viene fundamentado por la presencia de FRCV, y favorece el desarrollo de trombosis in situ y embolismos, que pueden causar ACV. Además, se conoce que el factor de riesgo más importante para el desarrollo de ictus es la HTA.

1.5.3 Enfermedad arterial periférica

La enfermedad arterial periférica (EAP) es producida por afectación aterosclerótica progresiva de las arterias periféricas. La prevalencia mundial de la EAP de las extremidades inferiores está entre el 3 y 12% (70). Este porcentaje aumenta con la edad, ya que entre el 15 y 20% de los sujetos mayores de 70 años desarrollan EAP (71). Los factores de riesgo para la EAP son la edad, el tabaquismo, la HTA, sexo masculino, diabetes e hiperlipemia (72).

La EAP puede ser silente o afectar en reposo, y se produce por una falta de flujo sanguíneo a la musculatura en relación con su metabolismo, lo que provoca dolor en los grupos musculares afectados. La clasificación de Fontaine (tabla 7) divide a la EAP según la presencia y calidad de los síntomas. El diagnóstico está basado en la historia clínica, la realización de escalas clínicas (por ejemplo, el test de Edimburgo, ver anexo 1), la exploración física, el índice tobillo-brazo y la realización de pruebas complementarias como la ecografía doppler y el angio-TC.

La afectación aterosclerótica en los pacientes con EAP suele ser multisistémica, siendo habitual la afectación coronaria o cerebrovascular (73). Hasta un 50% de los pacientes con EAP presenta síntomas de enfermedad cerebrovascular o cardiológica. En el estudio PARTNERS (74), un estudio transversal multicéntrico con más de 6000 pacientes seleccionados en atención primaria, se realizó el cribado de enfermedad vascular. Sólo un 13% presentó una EAP aislada, sin otra manifestación de enfermedad cardiovascular. En el 32% de los pacientes coexistía enfermedad coronaria o enfermedad cerebrovascular, y un 24% tenía afectación de los 3 territorios. Además, la principal causa de muerte tardía en los pacientes con EAP es la cardiopatía

isquémica (hasta un 50% de las muertes en pacientes con EAP). A la inversa, la prevalencia de EAP en los pacientes diagnosticados de enfermedad coronaria llega a ser del 30% (73). En este grupo de pacientes, la mortalidad es 2,5 veces superior que la del grupo sin síntomas clínicos de EAP. La asociación entre EAP e isquemia cerebrovascular no es tan prevalente como ocurre con la enfermedad coronaria. En algunos estudios en los que se analiza la presencia de estenosis carotídeas mediante estudio con eco-Doppler en los pacientes con EAP se ha mostrado una prevalencia de lesiones en esta localización de hasta el 50%. Sin embargo, sólo un 5% de los pacientes con EAP presentará un evento neurológico.

Tabla 7. Clasificación de Fontaine

Grado	Síntomas
Grado 1	Asintomático
Grado 2a	Claudicación intermitente a más de 200 metros
Grado 2b	Claudicación intermitente a menos de 200 metros
Grado 3	Dolor nocturno y/o en reposo
Grado 4	Necrosis y/o gangrena de la extremidad

Tabla 7. Clasificación de los grados de enfermedad arterial periférica.

1.6 La valoración del riesgo cardiovascular

Las guías actuales sobre la prevención de las ECVA (17) se centran en el riesgo y la prevención de las ECVA. Esto incluye factores de riesgo, predicción de riesgo, modificadores de riesgo, así como condiciones clínicas que a menudo aumentan la probabilidad de ECVA.

Es importante identificar aquellos pacientes con mayor RCV, ya que, en general, cuanto mayor es el riesgo absoluto de ECVA, mayor es el beneficio absoluto del riesgo y del tratamiento de los FRCV. La herramienta más importante para ello es la estimación del riesgo de ECVA, cuya estructura ha cambiado con las guías de 2021, reemplazando a las guías de 2016.

La edad es el principal factor de riesgo de ECVA. Mujeres menores de 50 años y hombres menores de 40 años tienen casi invariablemente un riesgo de ECVA bajo a los 10 años. Sin embargo, pueden tener factores de riesgo modificables desfavorables que aumentan su riesgo de ECVA a largo plazo. Por el contrario, los hombres mayores de 65 años y las mujeres mayores de 75 años casi siempre están en el nivel máximo de riesgo a 10 años. Solo entre las edades de 55 y

75 años en mujeres y 40 y 65 años en los hombres el riesgo de ECVA a 10 años varía alrededor de la media.

El riesgo de ECVA también debe evaluarse en pacientes con DM tipo 2 y en pacientes con ECVA establecida. Las poblaciones o grupos de pacientes en los que se debe considerar el riesgo de ECVA se resumen en la Tabla 8. En el anexo 2 se recogen las tablas SCORE2 y SCORE2-OP para España (catalogada como región de bajo riesgo).

Entre las principales ventajas de las nuevas guías destacan el incluir estimaciones de probabilidad de enfermedad cardiovascular y muerte por enfermedad cardiovascular, cálculos específicos para población mayor de 65 años (SCORE2-OP) e introducir factores modificadores del RCV, como algunas comorbilidades. El marcador para medir el grado de dislipemia utilizado en estas guías es el colesterol no HDL en lugar del colesterol total o el colesterol LDL. Además, siguen dividiéndose las regiones según el riesgo, basado en las ratios de mortalidad cardiovascular de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Tabla 8. Categorías de pacientes y riesgo de enfermedad cardiovascular asociado.

Categoría de pacientes	Subgrupos	Categorías de riesgo	RCV y estimación del beneficio de la terapia
Sujetos aparentemente sanos			
Personas sin ECVA establecida, DM, ERC, HF	< 50 años	Riesgo bajo a alto	Estimación del riesgo y beneficio de por vida del tratamiento de factores de riesgo (por ejemplo, con el modelo de por vida LIFE-CVD) para facilitar la comunicación del riesgo de ECV y los beneficios del tratamiento.
	50 - 69 años	Riesgo bajo a muy alto	Estimación del riesgo y beneficio de por vida del tratamiento de factores de riesgo (por ejemplo, con el modelo de por vida LIFE-CVD) para facilitar la comunicación del riesgo de ECV y los beneficios del tratamiento.
	≥ 70 años	Riesgo bajo a muy alto	Estimación del riesgo y beneficio de por vida del tratamiento de factores de riesgo (por ejemplo, con el modelo de por vida LIFE-CVD) para facilitar la comunicación del riesgo de ECV y los beneficios del tratamiento.
Pacientes con ERC			
ERC sin diabetes o ECVA	ERC moderada (FG 30 - 44 ml/min/1,73 m ² e IAC < 30 o FG 45 - 59 ml/min/1,73 m ² e IAC 30 - 300 o FG ≥ 60 ml/min/1,73 m ² e IAC > 300	Riesgo alto	N/A
	ERC severa (FG < 30 ml/min/1,73 m ² o FG 30 - 44 ml/min/1,73 m ² e IAC > 30)	Riesgo muy alto	N/A
Hipercolesterolemia familiar			
Asociado con niveles de colesterol marcadamente elevados	N/A	Riesgo alto	N/A
Pacientes con DM tipo 2			

Pacientes con DM1 por encima de los 40 años también pueden ser clasificados según estos criterios	Pacientes con DM de corta duración bien controlada (por ejemplo, < 10 años), sin evidencia de LOD ni factores de riesgo adicionales de ECV	Riesgo moderado	N/A
	Pacientes con DM sin ECV y/o LOD severa y que no cumplen los criterios de riesgo moderado	Riesgo alto	Estimación del riesgo de ECV residual a 10 años después de los objetivos generales de prevención (por ejemplo, con la puntuación de riesgo ADVANCE o el modelo DIAL). Considerar el riesgo de ECV de por vida y la estimación de beneficios del tratamiento de factores de riesgo (por ejemplo, modelo DIAL)
	<p>Pacientes con DM con ECV establecida y/o LOD severa</p> <ul style="list-style-type: none"> • FG < 45 ml/min/1,73 m² independientemente de la albuminuria • FG 45 - 59 ml/min/1,73 m² y microalbuminuria (IAC 30 - 300 mg/g) • Proteinuria (IAC < 300 mg/g) • Presencia de enfermedad microvascular en al menos tres localizaciones diferentes (por ejemplo, microalbuminuria más retinopatía y neuropatía) 	Riesgo muy alto	Estimación del riesgo de ECV residual a 10 años después de los objetivos generales de prevención (por ejemplo, con la puntuación de riesgo SMART para ECV establecida o con la puntuación de riesgo ADVANCE o con el modelo DIAL). Considerar la estimación del riesgo y el beneficio de ECV durante el tiempo de vida útil del tratamiento del factor de riesgo (p. Ej., Modelo DIAL).
Pacientes con ECVA establecida			
ECV documentada, clínica o inequívoca en imágenes. La ECVA clínica documentada incluye IAM previo, SCA, revascularización coronaria y otros procedimientos de revascularización arterial, accidente cerebrovascular y AIT,	N/A	Riesgo muy alto	Estimación del riesgo de ECV residual después de los objetivos generales de prevención (p. Ej., Riesgo a 10 años con la puntuación de riesgo SMART para pacientes con ECV establecida o riesgo a 1 o 2 años con la puntuación de riesgo EUROASPIRE para pacientes con ECV). Considere la estimación del riesgo y el

<p>aórtico. aneurisma y EAP. ECVA inequívocamente documentado en la imagen incluye placa en la angiografía coronaria o ecografía carotídea o en la TC. NO incluye algún aumento en los parámetros de imágenes continuas, como el grosor de la íntima-media de la arteria carótida.</p>	<p>beneficio de las ECV de por vida del tratamiento de los factores de riesgo (por ejemplo, el modelo SMART-REACH; o el modelo DIAL si hay diabetes).</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabla 8. Adaptación de las categorías de pacientes y riesgo de enfermedad cardiovascular asociado recogidas en la guía de práctica clínica de prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica ESC 2021 (17) AIT: accidente isquémico transitorio. DM: diabetes mellitus. DM1: diabetes mellitus tipo 1. EAP: enfermedad arterial periférica. ECVA: enfermedad cardiovascular. ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica. ERC: enfermedad renal crónica. FG: filtrado glomerular. HF: hipercolesterolemia familiar. IAC: índice albúmina creatinina. IAM: infarto agudo de miocardio. LOD: lesión órgano diana. N/A: no aplicable. RCV: riesgo cardiovascular. SCA: síndrome coronario agudo. TC: tomografía computerizada.

1.7 Monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA)

La presión arterial (PA) es una variable que cambia a lo largo del día por motivos fisiológicos, así como por otros condicionantes como el estrés o el ejercicio físico. La medida de la PA clínica (es decir, la tomada en la consulta) puede ser insuficiente a la hora de diagnosticar a un paciente como hipertenso e incluso puede dar información errónea sobre su PA real, como sucede en las situaciones ya bien establecidas y conocidas de hipertensión de bata blanca (PA elevada en consulta y normal en el ámbito ambulatorio) y su imagen especular, la hipertensión enmascarada (PA normal en consulta y elevada en su ambiente habitual). Por este motivo, desde hace décadas se recomienda la toma de varias medidas de PA a lo largo del día antes de aplicar decisiones clínicas y terapéuticas. La monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA), aporta una medida más real y reproducible de la PA. La MAPA es el patrón *gold standard* de la evaluación no invasiva de la PA, siendo útil en el diagnóstico y evaluación correcta de los pacientes hipertensos. La MAPA realiza una serie de medidas durante un período establecido de 24 horas, con lo que minimiza las posibilidades de diagnosticar erróneamente a un sujeto. De esta forma, la MAPA traslada el interés de la medida de la PA de la consulta al entorno habitual del paciente.

El interés de esta técnica en el diagnóstico y terapéutica en la HTA ha ido creciendo en los últimos años. Su valor viene recogido en la guía europea de hipertensión arterial (2018) y en el último posicionamiento de la Sociedad Europea de Hipertensión (2013). En España existe el proyecto MAPAPRES dentro de la iniciativa CARDIORISC que promueve el uso de la MAPA para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la HTA. Dentro de este programa hay recogidos más de

200 000 MAPA registrados. Con este método es posible diagnosticar la HTA clínica aislada y la HTA enmascarada, pudiendo clasificar a los pacientes como verdaderos hipertensos (HTA mantenida), HTA clínica aislada, HTA enmascarada y verdaderos normotensos (normotensión) (tabla 9). La definición de HTA según los valores de PA en MAPA se recogen en la tabla 10.

La MAPA tiene un valor determinante en el seguimiento y control del tratamiento antihipertensivo. Los pacientes con HTA enmascarada presenta un riesgo cardiovascular más elevado que aquellos con buen control de presión arterial (75).

Tabla 9. Clasificación de los pacientes según presión arterial clínica y monitorización ambulatoria de presión arterial

MAPA	PA clínica	
	$\geq 140/90$ mmHg	$< 140/90$ mmHg
$\geq 130/80$ mmHg	HTA mantenida	HTA enmascarada
$< 130/80$ mmHg	HTA clínica aislada	Normotensión

Tabla 9. Clasificación de los pacientes según presión arterial clínica y MAPA. MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial. PA: presión arterial.

Tabla 10. Definición de hipertensión arterial según valores de presión arterial

Resumen 24 horas	PAS ≥ 130 y/o PAD ≥ 80
Diurno (o actividad)	PAS ≥ 135 y/o PAD ≥ 85
Nocturno (o descanso)	PAS ≥ 120 y/o PAD ≥ 70

Tabla 10. Diagnóstico de hipertensión arterial según los valores de monitorización ambulatoria de presión arterial.

1.7.1 La MAPA como factor pronóstico: lesión de órgano diana, patrones circadianos de presión arterial y variabilidad

La MAPA (con medidas de 24 horas, diurnas y nocturnas) ha demostrado que tiene mayor capacidad que la PA clínica para predecir eventos cardiovasculares y lesión de órgano diana que la medida de PA clínica (76). El estimador que muestra mayor capacidad predictiva para los eventos cardiovasculares en la PA nocturna, seguida de la PA de 24 horas y por la PA diurna. Una de las grandes ventajas de la MAPA es la toma de PA a lo largo de 24 horas. De esta manera se puede inferir el patrón circadiano de la PA del paciente (tabla 11). El descenso de la PA que se produce durante el descanso y el sueño genera una disminución de la carga de presión sobre los órganos diana. Desde hace décadas se conoce que los pacientes que presentan menor descenso de PA durante la noche presentan mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares y muerte;

también se ha relacionado con lesión de órgano diana silente como la presencia de mayor tasa de microalbuminuria en estos pacientes. El patrón más frecuente de descenso normal (*dipper*) es el que presenta mejor pronóstico, con una reducción de la presión arterial entre el 10 y el 20% de los valores diurnos. El patrón *dipper extremo* es aquel donde el descenso de la PA nocturna es mayor del 20%, y se ha relacionado con una mayor tasa de eventos cardiovasculares en población asiática, pero no en población occidental. Por otro lado, tanto el patrón no dipper (descenso de la PA nocturna menor del 10% con respecto al día) como el patrón riser (ascenso de la PA durante la noche) se asocian a un aumento de riesgo de eventos cardiovasculares de forma independiente del nivel promedio de PA. Edad avanzada, sexo femenino, obesidad, diabetes, síndrome de apnea hipoapnea del sueño (SAHS) y antecedentes de enfermedad cardiovascular previa se asocian con descenso inadecuado de los valores de PA nocturna.

Tabla 11. Patrón de presión arterial según variación entre el día y la noche

Patrón dipper	Descenso de PA entre un 10 y 20%
Patrón no dipper	Descenso de PA menor del 10%
Patrón riser	Ascenso de PA durante la noche
Patrón dipper extremo	Descenso de PA durante la noche mayor del 20%

Tabla 11. Patrones de presión arterial según resultados de la monitorización ambulatoria de presión arterial. PA: presión arterial.

La variabilidad evalúa la diferencia entre las distintas medidas de PA a lo largo del día. En los pacientes no tratados permite una evaluación indirecta de la modulación del sistema cardiovascular por el sistema nervioso autónomo, mientras que en los pacientes tratados puede informar de un tratamiento con antihipertensivos de vida media corta que produzcan poca homogeneidad en su acción. Se ha observado que la desviación estándar de la variabilidad está aumentada en los pacientes con lesión de órgano diana (hipertrofia ventricular izquierda, microalbuminuria, reducción del filtrado glomerular y aumento de la rigidez arterial estimado con la velocidad onda de pulso (77)(78)(79).

1.7.2 Interpretación de resultados de MAPA

El primer dato que podemos analizar es la medida de presión arterial sistólica y diastólica. Aunque las actuales guías europeas de hipertensión arterial marcan las cifras de 140/90 mmHg como límite para el diagnóstico de HTA, a la hora de la interpretación de la MAPA debemos tener en cuenta varios aspectos que se resumen en la tabla 10. La normalidad de la MAPA exige que todos ellos se encuentren por debajo de los límites establecidos. Deben visualizarse también

todas las medidas de PA, ya que valores extremos podrían modificar los resultados medios o al revés, picos o valles profundos de PA podrían quedar ocultos entre todas las medidas.

Con la obtención de estos datos podemos identificar los distintos patrones circadianos de presión arterial. Para ellos los periodos diurnos y nocturnos deben adecuarse de forma real a la actividad del paciente durante el día de la prueba. Habitualmente el descenso porcentual de la PA diastólica es superior al de la PA sistólica, por lo que el patrón puede diferir en función de qué estimador se tenga en cuenta. En general, debemos tomar como referencia el valor que muestre mayor descenso.

Otro dato que debe interpretarse es la variabilidad. Habitualmente se expresa como desviación estándar. La variabilidad debe interpretarse de forma separada según el periodo diurno y nocturno, dado que el valor de las 24 horas puede estar influido por el descanso nocturno. Valores por encima de 10 sugieren variabilidad potencialmente elevada, mientras que por encima de 15 se consideran claramente anómalos. Una variabilidad aumentada puede indicar el uso de tratamiento antihipertensivo de vida media corta que deje desprotegido un periodo de tiempo y reste homogeneidad.

La carga de presión arterial es definida como el porcentaje de lecturas en un periodo de tiempo (24 horas, día o noche), que exceden un valor predeterminado. El propósito de la carga de presión arterial es cuantificar el número de lecturas que superan el límite de la presión arterial, describiendo este dato en número total y porcentaje de lecturas. Este índice presenta varias limitaciones: primero, no existe evidencia de que los umbrales definidos para los valores de PA promedio tengan algún significado pronóstico cuando se aplican a mediciones de BP individuales. En segundo lugar, cuando se comparan los niveles promedio de PA similares, las diferencias en la carga de PA pueden explicarse en gran medida por diferencias en variabilidad de la PA, haciendo este índice en gran parte redundante. En tercer lugar, la carga de PA no presenta valor pronóstico sobre lesión de órgano diana.

1.8 La enfermedad cardiovascular en los pacientes con leucemia mieloide crónica en tratamiento con inhibidores de la tirosin cinasa

Desde el inicio del tratamiento con los ITC se ha observado un incremento de efectos cardiovasculares que no ha podido ser explicado por la presencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos o la presencia de biomarcadores de riesgo de aterosclerosis. Los estudios más relevantes apoyan que la combinación de factores de riesgo cardiovascular junto con los efectos secundarios cardiovasculares de los ITC podría contribuir a los eventos cardiovasculares en la población de LMC (80)(81). De hecho, en el estudio ENESTnd se observó que la mayoría de

los eventos cardiovasculares se producían en pacientes que ya presentaban factores de riesgo cardiovascular previos o tenía riesgo cardiovascular intermedio o alto (82)(83). Sin embargo, hasta el 30% de la ECVA se desarrollaba en sujetos sin FRCV, por lo que el papel de los ITC el desarrollo de la ECV se considera importante.

Tabla 12. Efectos cardiovasculares más frecuentes de los ITC

ITC	Efectos secundarios cardiovasculares	Mecanismo de acción de la ECV
Imatinib	No efectos deletéreos a nivel cardiovascular	
Nilotinib	Enfermedad arterial periférica Aumento de niveles de glucosa y colesterol LDL Prolongación de intervalo QT	Aterosclerosis acelerada (aumento de proteínas de adhesión pro-aterogénicas (ICAM-1, E-selectina, VCAM-1), supresión de angiogénesis y proliferación de células endoteliales (mediado por receptores de angiopoyetina 1, TEK, ABL-2, JAK-1 y MAP kinasas))
Dasatinib	Derrame pleural y pericárdico Hipertensión pulmonar	Inhibición PDGFR β Posible alteración de la permeabilidad vascular pulmonar mediada por kinasas Src
Bosutinib	No efectos deletéreos a nivel cardiovascular	
Ponatinib	Hipertensión Enfermedad arterial periférica Enfermedad coronaria isquémica Ictus isquémico	Angiopatía protrombótica y adhesión plaquetaria mediada por FVW

Tabla 12. En la tabla se observan los efectos secundarios más frecuentes relacionados con los distintos ITC. ABL-2: ABL proto-oncogén 2. ECV: Enfermedad cardiovascular. FVW: Factor Von Willebrand. ICAM: molécula de adhesión intercelular. ITC: inhibidor de la tirosin cinasa. JAK-1: Janus cinasa-1. MAP kinasas: proteína-cinasas activadas por mitógenos. PDGFR β : Receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas beta. TEK: receptor tirosin cinasa. VCAM-1: molécula de citoadhesión vascular-1.

Para entender el mecanismo por el cual los ITC aumentan la frecuencia de eventos cardiovasculares, es fundamental entender que las proteínas tirosin cinasa están presentes en muy diversos mecanismos celulares (84)(85). Son enzimas que catalizan la transferencia del fosfato desde adenosina trifosfato (ATP) a residuos de tirosina en proteína específica. De este modo, las tirosin cinasa juegan un papel fundamental en la señalización de las células eucariotas, participando no solo en la fisiopatología de diversas neoplasias como la LMC, si no que también participan de forma muy importante en el sistema cardiovascular, incluidas en la fisiología vascular, metabólica y miocárdica (86). Los efectos tóxicos cardiovasculares producidos por los ITC pueden

explicarse debido a que la inhibición de la tirosin cinasa BCR-ABL1 no es selectiva, por lo que pueden actuar sobre otras cinasas, incluyendo otras que actúan sobre la biología vascular (87), como los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) 1 a 3, TIE-2, receptores alfa y beta derivados del crecimiento de plaquetas (PDGFR α/β) y receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) 1 a 4.

La frecuencia de ECVA (enfermedad arterial oclusiva periférica, enfermedad isquémica coronaria y accidentes cerebrovasculares) en la población con LMC sin tratamiento es del 0,80%, distinta de la observada en pacientes con imatinib (0,10%), dasatinib (1,10%), nilotinib (2,80%) y ponatinib (10,60%) (88). Por tanto, el conocimiento del perfil cardiovascular de los ITC es fundamental para conseguir el tratamiento más favorable en estos pacientes. En la tabla 12 se resumen los efectos de los ITC sobre las distintas cinasas y su repercusión cardiovascular (89).

Imatinib

En 2006 Kerkelä et al (90) presentaron una serie de 10 pacientes, así como estudios in vitro que sugerían que imatinib podía causar cardiotoxicidad. Sin embargo, diversos ensayos clínicos han demostrado que estos pacientes no presentaron un aumento de ECV a largo plazo. Por ejemplo, el seguimiento a largo plazo (11 años) de los pacientes tratados con imatinib en el estudio IRIS mostró una muy baja frecuencia de ECV (91). Igualmente, Ribeiro et al (92) estudiaron más de 100 pacientes con LMC que tras 28 meses de tratamiento no presentaron diferencias significativas en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo entre los pacientes con tratamiento con imatinib y el grupo control.

Existe la posibilidad de que el imatinib tenga efectos metabólicos y vasculares positivos, tanto sobre el metabolismo de la glucosa (93), el desarrollo de lesiones ateroscleróticas aórticas (94), así como una menor incidencia de enfermedad arterial oclusiva periférica (PAOD) comparado con pacientes con nilotinib e incluso con pacientes sin tratamiento con ITC (95). Sin embargo, muchos de estos hallazgos son experimentales y necesitan de estudios mejor diseñados para apoyar estas hipótesis.

Nilotinib

El primer informe de aparición de toxicidad vascular fue comunicado por Aichberger et al en 2011, con la aparición de 3 casos de EAP en pacientes con tratamiento con nilotinib (96). Posteriormente, en un estudio retrospectivo de 179 pacientes, 11 de ellos (6,20%) desarrollaron EAP en extremidades inferiores; 8 de ellos requirieron terapia invasiva (angioplastia y colocación de stent) y 4 de ellos amputación (97).

Estos datos también han sido refrendados mediante estudios que han utilizado el índice tobillo-brazo y la ecografía doppler, mostrando que los eventos son más frecuentes en pacientes con tratamiento con nilotinib en primera o segunda línea comparados con pacientes en tratamiento con primera línea con imatinib (80). El ensayo clínico aleatorizado ENESTnd también informó una mayor tasa de eventos cardiovasculares en el brazo de nilotinib que en el de imatinib (82), con un mayor riesgo de cardiopatía isquémica que los pacientes tratados con dasatinib o imatinib. Así mismo, los eventos coronarios aumentaban con dosis más altas de nilotinib (98). Existe además un aumento de frecuencia de prolongación del intervalo QT en el ECG en los pacientes tratados con nilotinib, sin observarse un mayor riesgo de desarrollo de arritmia maligna (82).

El mecanismo por el cual nilotinib produce ECV no es bien conocido. Se ha observado que los sujetos tratados con nilotinib presentan un estado inflamatorio mayor que los pacientes tratados con imatinib y dasatinib, debido a un mayor nivel de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), que podrían contribuir en un estado pro-oxidativo y pro-inflamatorio (99) con niveles mayores de citoquinas inflamatorias, TNF-alfa y IL-6, así como aumento de expresión de moléculas de adhesión endoteliales pro-aterogénicas (E-selectina, VCAM-1 y ICAM-1), lo que podría colaborar en el proceso aterosclerótico (100).

Dasatinib

El efecto secundario más frecuente relacionado con el tratamiento con dasatinib es el derrame pleural. El mecanismo patológico no es bien conocido, aunque no parece presentar un origen cardiogénico. Se sospecha que el mecanismo puede ser inmune mediado o por la inhibición de tirosin cinasas que afecten a la permeabilidad de la pleura. Se ha descrito también la posibilidad de la relación entre el tratamiento con dasatinib y el desarrollo de hipertensión pulmonar, aunque los distintos ensayos presentan datos poco claros (101).

Bosutinib

No se ha observado un aumento de eventos cardiovasculares entre bosutinib y nilotinib en primera línea de tratamiento (102)(103).

Ponatinib

Los datos obtenidos en octubre de 2013 del ensayo PACE (81) mostraron que después de una mediana de seguimiento de 24 meses, ponatinib se asoció con una mayor incidencia acumulada de ECV. A los 12 meses, el 6% de los pacientes experimentaron efectos adversos cardiovasculares, el 3% sufrieron eventos cerebrovasculares y el 4% enfermedad arterial periférica.

En una mediana de seguimiento de 24 meses, los eventos cardiovasculares acumulativos cardiovasculares, cerebrovasculares y periféricos aumentaron al 10%, 7% y 7%, respectivamente. Por este motivo, en octubre de 2013, ponatinib tuvo que retirarse temporalmente debido al incremento de eventos cardiovasculares. Sin embargo, su uso se reanudó en enero de 2014 ante la ausencia de otros ITC de tercera generación que pudieran suplir a ponatinib.

Además, ponatinib se ha relacionado con la aparición de HTA (104). El mecanismo por el cual se ha propuesto que favorece el desarrollo de enfermedad cardiovascular es a través de una angiopatía endotelial, con una sobreexpresión del factor von Willebrand y un incremento de la adhesión plaquetaria (105).

CAPÍTULO 2. HIPÓTESIS

Según la evidencia actual, la mayor incidencia de eventos cardiovasculares ateroscleróticos en los pacientes con LMC respecto a la población general son secundarios a una suma de condicionantes: factores de riesgo cardiovascular clásicos y efectos secundarios específicos de los ITC.

La prevalencia real en esta población de los factores de riesgo cardiovascular, lesión de órgano diana y enfermedad cardiovascular es desconocida en España. El diagnóstico de la enfermedad cardiovascular en fase preclínica podría seleccionar un grupo de pacientes sobre el que intensificar el tratamiento para prevenir la aparición de efectos cardiovasculares y mejorar su pronóstico.

Los efectos secundarios de los ITC se producen por la inhibición no selectiva de distintas cinasas que colaboran en metabolismo a nivel de varios sistemas fisiológicos. Cada ITC produce una inhibición particular y unos efectos secundarios propios.

La hipótesis de esta tesis es que los pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con inhibidores de la tirosin cinasa presentan una toxicidad cardiovascular mayor que la descrita en población española y que depende de la clase de ITC con la que sean tratados.

CAPÍTULO 3. OBJETIVOS

Primario

Establecer la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos, aterosclerosis subclínica (determinada mediante velocidad onda de pulso y biomarcadores analíticos inflamatorios), lesión de órgano diana y enfermedad cardiovascular aterosclerótica en nuestra población de sujetos con leucemia mieloide crónica. Comparar su frecuencia entre los distintos grupos determinados por el tratamiento con inhibidores de la tirosin cinasa.

Secundarios

1. Comparar la prevalencia de hipertensión arterial, hipertensión arterial enmascarada y hipertensión arterial de bata blanca en los distintos grupos de tratamiento.
2. Distinguir los factores relacionados con mal control de presión arterial según monitorización ambulatoria de presión arterial de 24 horas.
3. Valorar la relación entre el tratamiento con inhibidores de la tirosin cinasa e hipertensión, hipertensión arterial de bata blanca, hipertensión arterial enmascarada y hipertensión arterial mal controlada con los inhibidores de la tirosin cinasa.

CAPÍTULO 4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Tipo de estudio

Estudio observacional de pacientes diagnosticados de LMC en tratamiento activo con ITC correspondientes al área sanitaria del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada (España).

4.2 La muestra y su selección

Todos los pacientes con LMC en seguimiento y bajo tratamiento por la Consulta de Hematología fueron derivados desde la Consulta de Hematología a la Consulta de Riesgo Cardiovascular e Hipertensión Arterial. En la primera consulta se seleccionaron los datos a partir de la anamnesis y exploración física. En la segunda visita, al mes, se recogieron los datos determinados de las pruebas complementarias. Toda la información fue recogida en el historial clínico del paciente del programa *Diraya Clínica*.

4.3 Criterios de selección de la muestra

Criterios de inclusión:

- a. Pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica mayores de 18 años.
- b. Pacientes que hayan firmado el consentimiento informado para participar.

Criterios de exclusión

- a. Negativa del paciente a participar en el estudio.
- b. Presencia de cualquier enfermedad psíquica y orgánica importante que interfiera con el desarrollo del estudio.
- c. Cualquier factor de índole mental o social que a juicio del investigador dificulte o imposibilite el seguimiento.

4.4 Elección del tratamiento con inhibidores de la tirosin cinasa

La prescripción de los ITC por el hematólogo, previa a la valoración en la consulta de RCV, se hizo siguiendo la práctica habitual en base a los siguientes criterios: en pacientes de edad avanzada o pacientes con una esperanza de vida corta, pacientes pluripatológicos o muy polimedicados, la primera elección para los ITC fue imatinib. En pacientes jóvenes o con grandes deseos de interrumpir el tratamiento en el futuro, la primera opción fue un ITC de segunda

generación. La elección entre un ITC de segunda generación u otro en primera línea se basó en las comorbilidades del paciente. Se evitó el uso de nilotinib en pacientes con eventos CV establecidos o múltiples FRCV. Dasatinib se evitó en pacientes con antecedentes de derrame pleural o retención manifiesta de líquidos. Hasta la fecha, el uso de bosutinib en primera línea para la LMC en España no está autorizado.

4.5 Variables

Por anamnesis:

- Sexo, el que refleja su Documento Nacional de Identidad.
- Edad, la que tiene el individuo en el momento de la primera visita.

Por exploración física.

- Peso. Se pesó al paciente descalzo, con la menor cantidad de ropa posible, en la primera visita. Se registró en kilogramos (Kg).
- Talla. Se midió al paciente con tallímetro descalzo, en la primera visita. Se registró en metros (m).
- Índice de masa corporal, que se calculó en la primera entrevista con los datos obtenidos de peso en Kg y talla en m.
- Perímetro de cintura: Fue medido en centímetros mediante cinta métrica, con el abdomen del paciente desnudo, en un punto medio, el más estrecho entre la última costilla y la cresta iliaca del paciente.
- Medida de la presión arterial: La medida de la PA se realizó en sedestación con un esfigmomanómetro de mercurio, tras 5 minutos de reposo o transcurrida media hora desde el último consumo de tabaco. Se tomó como PA sistólica (PAS) el primer ruido de Korotkoff y como PA diastólica (PAD) el quinto ruido. En cada paciente se midió la PA en 2 ocasiones separadas por un intervalo de 5 minutos, siendo la cifra de PA consignada la resultante de la media aritmética de ambas determinaciones. Las medidas de PA fueron realizadas sólo por los médicos pertenecientes a la Unidad de HTA y lípidos.

Variables clínicas: Recogidas en el historial clínico del paciente.

- Ejercicio físico habitual (definido como al menos 150 minutos semanales).
- Consumo de fruta y verdura (al menos una ración al día de cada una).
- Antecedentes personales:
 - Hipertensión arterial.

- Diabetes mellitus.
- Hiperlipidemia.
- Enfermedad cerebro vascular.
- Enfermedad cardiaca isquémica.
- Enfermedad renal crónica (al menos moderada).
- Hipotiroidismo.
- Antecedentes de fumador activo (definido como consumo diario de al menos un cigarrillo diario hasta el último mes).
- Antecedentes de consumo de alcohol (definido como consumo de más de 3 UBE/día en varón, 2 UBE/día en mujeres. UBE = 10 g alcohol).
- Líneas y meses de tratamiento que siguió el paciente.
- Duración de la enfermedad (meses desde el diagnóstico de LMC).
- Número y clase de fármacos antihipertensivos en el momento de la visita.

Variables analíticas:

- Hemograma completo.
- Bioquímica de sangre: Glucemia basal, HbA1c, urea, creatinina, filtrado glomerular (medido por ecuación CKD-EPI), aspartato aminotransferasa (AST), alanina transaminasa (ALT), gamma glutamil transpeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina (FA), amilasa, lactato deshidrogenasa (LDH), sodio, potasio, calcio, fósforo, vitamina D, magnesio, colesterol total, colesterol HDL (cHDL), colesterol LDL (cLDL), triglicéridos, TSH, BNP, PCR, homocisteína.
- Cálculo de función renal, mediante CKD-EPI.
- Bioquímica de orina: Proteinuria en orina fresca, albúmina en orina fresca, cociente albúmina-creatinina. Se define microalbuminuria como la presencia de albúmina en orina de 24 horas entre 30 y 300 mg o aumento del cociente albúmina/creatinina (varones ≥ 22 mg/g creatinina; mujeres ≥ 31 mg/g creatinina). Albuminuria como más de 300 mg en orina de 24 horas.

Variables recogidas en otras pruebas complementarias:

- Índice tobillo brazo: Se realizó en Consulta de Riesgo Cardiovascular e Hipertensión Arterial. El sistema utilizado fue el Microlife WatchBP Office ABI, validado para la medida de presión arterial e índice tobillo brazo.
- Velocidad onda de pulso: En el estudio, para la medida indirecta de la VOP se utilizó el sistema validado Mobil-O-Graph. Para el cálculo de la velocidad carótida-braquial se tuvo en cuenta

la edad, talla, peso, presión central y la impedanciometría aórtica. De esta forma se obtuvo el valor de la VOP y dos valores de referencia (percentiles 25 y 75) entre los que estuvieron comprendidos las medidas definidas como normales (68)(67). También se incluyó el cálculo de la presión arterial central y el IAx.

- Monitorización ambulatoria de PA (MAPA): Los pacientes fueron sometidos a una MAPA de 24 horas en una jornada de actividad habitual. Se utilizó el sistema oscilométrico modelo SpaceLabs 90207 (SpaceLabs Inc, EE.UU), cuyo monitor se programó para realizar lecturas cada 15 minutos entre las 8:00 y las 22:00 horas (periodo diurno) y cada 30 minutos entre las 22:00 y las 8:00 horas del día siguiente (periodo nocturno). El manguito se colocó en el brazo no dominante y se utilizó el manguito de obesos cuando el caso lo requirió. Se excluyeron del análisis las determinaciones que el sistema detecta como medidas erróneas y que elimina automáticamente; esto es: PAS > 260 o < 70 mmHg, PAD > 150 o < 40 mmHg y frecuencias cardiacas > 200 o < 20 latidos por minuto. Se consideraron técnicamente válidos los registros: 1) Con al menos un 75% de lecturas teóricas realizadas (es decir, al menos 46 sobre 62 lecturas posibles), 2) los que incluían al menos una lectura por hora y 3) los que completaron las 24 horas del registro. Se diferencian distintos patrones de PA: *dipper*, con un descenso del 10 - 20% de la PA por la noche con respecto al día; *no dipper* cuando el descenso es menor del 10%; *riser*, con una PA nocturna más elevada que la diurna; y *dipper* extremo, en un descenso nocturno mayor del 20%.
- Ecografía doppler de miembros inferiores / TC de miembros inferiores con contraste intravenoso: Los pacientes con índice tobillo brazo patológico fueron derivados a consulta de Cirugía Vascul ar para confirmar el diagnóstico. Se solicitó prueba complementaria confirmatoria a criterio de especialista.

Cálculo del riesgo cardiovascular: Mediante tablas SCORE de bajo riesgo cardiovascular (Anexo 1), que fueron las recomendadas para población española.

4.6 Diseño experimental

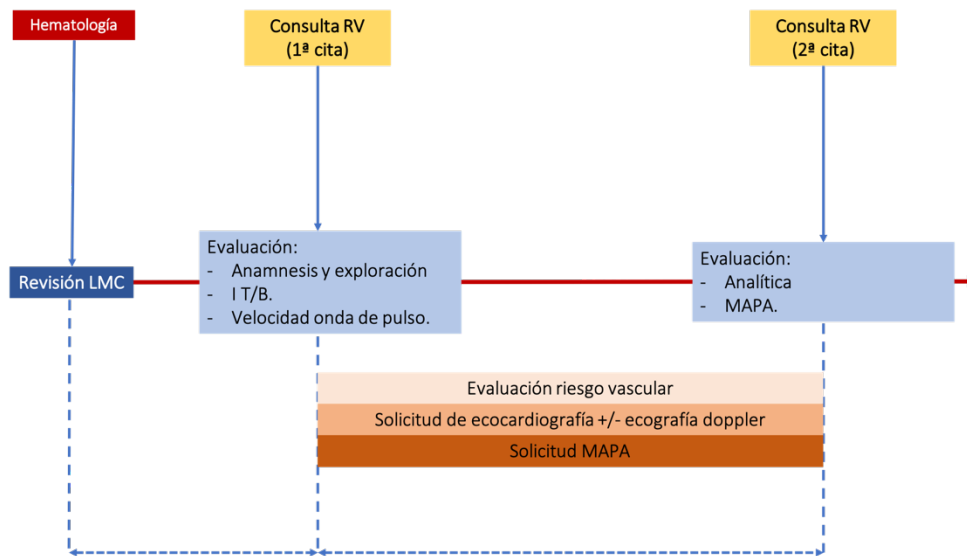


Figura 1: Representación gráfica del diseño experimental y su cronograma. LMC: leucemia mieloide crónica. RV: Riesgo vascular. IT/B: Índice tobillo-brazo. MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial.

4.7 Recogida y archivo de la documentación del estudio

Los datos fueron cumplimentados por el investigador principal y fueron accesibles para él y para el estadístico que ha llevado a cabo el análisis de datos. Nadie externo al investigador pudo realizar cambios en los datos recogidos relativos al paciente.

4.8 Confidencialidad de los datos

La información referente a la identidad de los pacientes se consideró confidencial a todos los efectos. La identidad de los pacientes no se desveló ni fue divulgada. Los datos de los pacientes recogidos durante el estudio, se documentaron de manera anónima y dissociada, vinculándose a un código (número de paciente), de manera que únicamente el investigador pudo asociar tales datos a una persona. El investigador informó a los sujetos incluidos en el estudio de cómo los datos obtenidos en el presente estudio fueron guardados y analizados mediante soporte informático y que se siguieron las regulaciones españolas sobre el manejo de datos informatizados (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales). La base de datos que ha generado el estudio no contiene identificación alguna del paciente, sólo un código numérico, por lo que no es posible desvelar su identidad.

4.9 Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo, calculando medidas de tendencia central y dispersión para las medidas numéricas, frecuencias absolutas y relativas para las categóricas. La normalidad de los datos se contrastó con el test de Kolmogorov- Smirnov. Para analizar las posibles diferencias entre casos y controles, se realizó un análisis bivalente, utilizando el test t de Student para muestras independientes o Mann-Whitney, en los casos no paramétricos. Para las variables categóricas se empleó el test chi-cuadrado de Pearson o Fisher cuando fue necesario. El mismo análisis se realizó para estudiar variables asociadas a la arterosclerosis subclínica (categorizada si/no según VOP patológica/no patológica). Se calculó odds ratio y su intervalo de confianza al 95% para todas las variables independientes. Con las variables en las que se encontró significación estadística en el análisis bivalente ($p < 0,20$), así como aquellas consideradas clínicamente relevantes, se construyó un modelo de regresión logística multivariante. El método de selección de variables fue realizado por pasos sucesivos hacia atrás, considerando en cada paso como criterio de salida $p < 0,05$, y la no modificación del efecto del grupo en más de un 10%. La adecuación del modelo final se comprobó con el estadístico de Hosmer-Lemeshow, la prueba omnibus sobre los coeficientes del modelo y el coeficiente R cuadrado de Nagelkerke. Los datos se analizaron con el software IBM SPSS Statistics 19.

CAPÍTULO 5. RESULTADOS

5.1 Descripción de la población

Durante el periodo de selección comprendido entre mayo de 2018 y mayo 2019 se identificaron un total de 74 sujetos diagnosticados de LMC en la provincia de Granada. 73 de ellos aceptaron participar en el estudio. La edad media fue de $56,47 \pm 15,19$ años, con un 63,01% de varones. La descripción completa de los factores de riesgo cardiovascular puede observarse en la tabla 13 y figura 2.

Tabla 13. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en la población en tratamiento con ITC

Ítem	Prevalencia (%)
Sexo (hombres)	46 (63,01)
Edad	$56,07 \pm 15,19$
Sobrepeso	37 (50,68)
Obesidad	19 (26,03)
Hipertensión	35 (47,95)
Diabetes mellitus	13 (17,33)
Dislipemia	40 (40,79)
Fumador activo	16 (21,92)
Consumo de alcohol	11 (15,07)

Tabla 13. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en los sujetos analizados con LMC en tratamiento con ITC. ITC: inhibidor de la tirosin cinasa. LMC: Leucemia mieloide crónica.

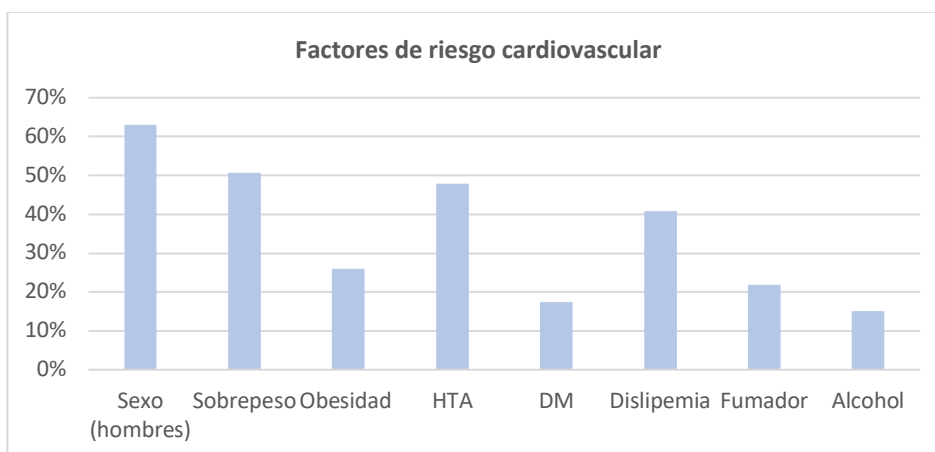


Figura 2. Representación gráfica de los factores de riesgo cardiovascular de la población del estudio. DM: diabetes mellitus. HTA: hipertensión arterial.

5.2 Tratamiento con inhibidores de la tirosin cinasa

En nuestra población, 39 pacientes fueron tratados en primera línea con imatinib 400 mg una dosis diaria, 24 con nilotinib 300 mg dos veces al día y 10 con dasatinib 100 mg diarios. 16 pacientes requirieron cambio a una segunda línea de tratamiento (9 nilotinib 300 mg dos veces al día o 400 mg dos veces al día, 7 dasatinib) y 1 a una tercera línea con dasatinib. La media de duración de tratamiento fue $74,04 \pm 54,00$ meses. La distribución de la duración del tratamiento con ITC se recoge en la tabla 14.

Tabla 14. Duración del tratamiento con inhibidores de la tirosin cinasa en la población

		Imatinib (meses)	Nilotinib (meses)	Dasatinib (meses)	Total (meses)
Número pacientes		39	33	18	73
Media		84,79	46,82	38,56	74,04
Mediana		94,00	47,00	33,50	60,00
Desv. típ.		54,80	31,50	33,72	54,00
Mínimo		1	5	4	1
Máximo		171	120	156	204
Percentiles	25	32,00	18,00	19,50	32,00
	50	94,00	47,00	33,50	60,00
	75	144,00	62,50	49,00	116,50

Tabla 14. Duración del tratamiento con ITC en la población estudiada. Se sumaron el total de meses de primera, segunda y tercera línea. ITC: inhibidores de la tirosin cinasa.

5.3 Prevalencia de la lesión de órgano diana, biomarcadores de riesgo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular aterosclerótica

Para la valoración de LOD y ECVA se realizó análisis de sangre y orina fresca con cálculo de filtrado glomerular y estudio de proteinuria, electrocardiograma y velocidad de onda de pulso. Los antecedentes de ECVA fueron recogidos de la historia clínica. Todos los ECVA se produjeron después de iniciar tratamiento con ITC. En la tabla 15 y figura 3 se recogen todos los datos.

Tabla 15. Prevalencia de lesión de órgano diana, biomarcadores de riesgo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular en la población en tratamiento con ITC

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

Tabla 15. Prevalencia de lesión de órgano diana, biomarcadores de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular en la población en tratamiento con ITC. Se recogen número total de pacientes y porcentaje.

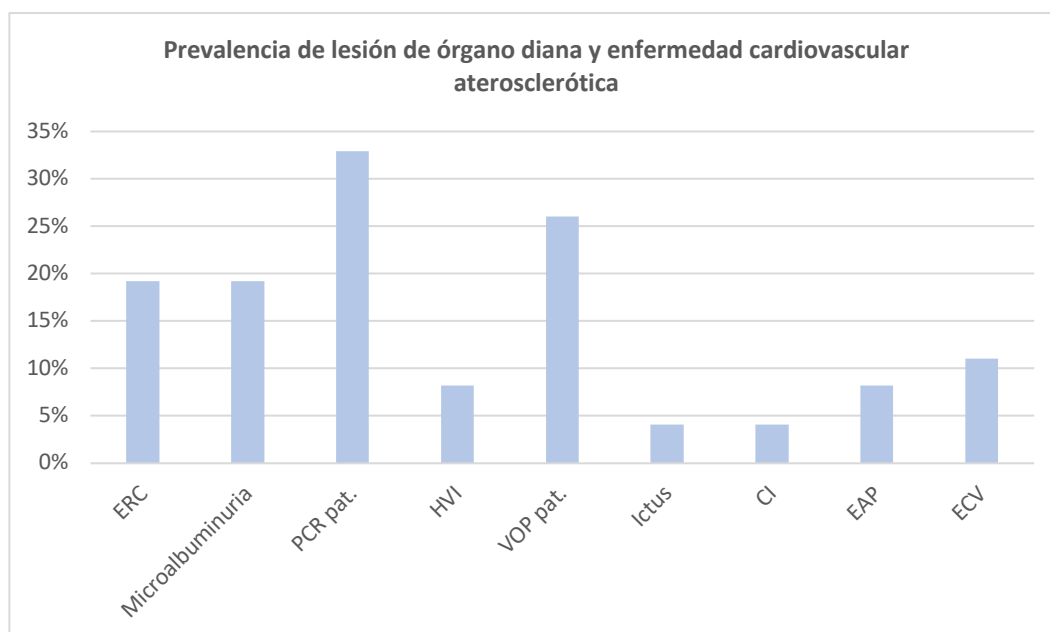


Figura 3. Representación gráfica de la prevalencia de lesión de órgano diana y enfermedad cardiovascular en la población en tratamiento con ITC. EAP: enfermedad arterial periférica. ECV: enfermedad cardiovascular. ERC: enfermedad renal crónica. HVI: Hipertrofia ventricular izquierda. PCR pat: proteína C reactiva patológica. VOP: velocidad onda de pulso.

5.4 Estudio de hipertensión arterial por presión arterial clínica y monitorización ambulatoria de la presión arterial de 24 horas

Un total de 47,90% de los pacientes eran hipertensos, con una media de PAS de 137,44 \pm 19,92 mmHg y PAD 81,15 \pm 10,09 mmHg. Todos los pacientes menos uno se realizaron MAPA de 24 horas. Un 33,30% del total de la población evaluada presentaba presión arterial no controlada en MAPA, frente al 66,70% que presentaba PA controlada. El 83,60% de los sujetos tenía patrón dipper, 13,70% patrón non dipper y 1,40% patrón riser. 17,80% HTA de bata blanca y 6,80% HTA enmascarada. De los pacientes con hipertensión, el 71,40% de los sujetos presentaba mal control en MAPA.

5.5 Factores relacionados con el control de la presión arterial

Se analizaron los factores relacionados con la presión arterial controlada (48 pacientes, 66,70% de los sujetos con MAPA) y no controlada (24 pacientes, 33,30%) según MAPA. Se observó que en el grupo de presión arterial no controlada existían diferencias significativas en la edad, sobrepeso, dislipemia, velocidad onda de pulso, enfermedad cardiovascular establecida y riesgo cardiovascular alto/muy alto. No se observó relación entre los ITC y HTA, aunque sí una tendencia estadística con nilotinib (tabla 16 y figura 4).

Se realizó un análisis multivariante, considerando aquellas variables con un $p < 0,20$. Las variables que influyeron en presión arterial no controlada fueron el sobrepeso, dislipemia, consumo de alcohol, velocidad de onda de pulso elevada y riesgo cardiovascular alto (tabla 17).

Tabla 16 Comparativa de factores de riesgo cardiovascular, lesión de órgano diana, biomarcadores de riesgo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular aterosclerótica entre sujetos con presión arterial controlada o no controlada según MAPA

	Controlada 48 (%)	No controlada 24 (%)	p
Sexo (hombres)	30 (62,50)	16 (66,70)	0,729
Edad (media \pm sd)	54,0 \pm 15,50	62,40 \pm 12,50	0,024
IMC (Media [IQR])	26,7 [24,50 – 30,70]	28,40 [26,60 - 30,10]	0,070
Sobrepeso	20 (41,70)	17 (70,80)	0,020
Obesidad	12 (25,00)	6 (25,00)	1
Diabetes mellitus	8 (16,70)	5 (20,80)	0,749
Dislipemia	20 (41,70)	19 (79,20)	0,003

Fumador	9 (18,80)	7 (29,20)	0,316
Alcohol	5 (10,40)	6 (25,00)	0,163
Historia familiar de ECV	22 (45,80)	10 (41,70)	0,737
HVI	2 (4,20)	4 (16,70)	0,091
Microalbuminuria	8 (16,70)	6 (25,00)	0,529
VOP patológica	8 (16,70)	13 (56,50)	0,001
ITB < 0,9	13 (27,10)	7 (30,40)	0,769
Enfermedad renal crónica (FG CKD-EPI < 60 ml/min)	7 (14,60)	7 (29,20)	0,206
Ictus isquémico	1 (2,10)	2 (8,30)	0,256
Cardiopatía isquémica	2 (4,20)	1 (4,20)	1
Enfermedad arterial periférica	2 (4,20)	4 (16,70)	0,091
Enfermedad cardiovascular aterosclerótica	4 (8,30)	7 (29,20)	0,034
Riesgo cardiovascular			0,031
Bajo	29 (60,40)	7 (29,20)	
Intermedio	8 (16,70)	5 (20,80)	
Alto/Muy alto	11 (22,90)	12 (50,00)	
Imatinib	26 (54,20)	12 (50,00)	0,738
Nilotinib	18 (37,50)	14 (58,30)	0,094
Dasatinib	13 (27,10)	5 (20,80)	0,564

Tabla 16. Prevalencia de FRCV, lesión de órgano diana, biomarcadores de riesgo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular en los grupos de HTA controlada y no controlada. CKD-EPI: Glomerular filtration Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. ECV: Enfermedad cardiovascular. HVI: Hipertrofia ventricular izquierda. IMC: índice de masa corporal. IQR: Rango intercuartil. ITB: índice tobillo-brazo. FG: Filtrado glomerular. MAPA: Monitorización ambulatoria de presión arterial. VOP: Velocidad onda de pulso.

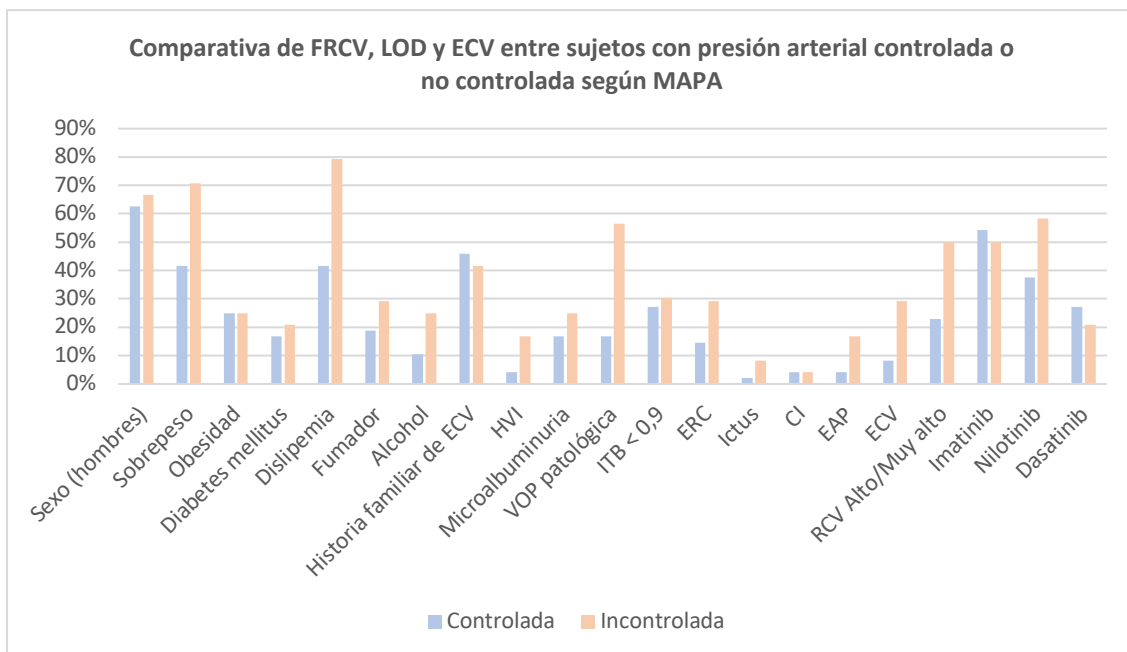


Figura 4: Comparativa de FRCV, LOD y ECVA entre sujetos con presión arterial controlada o no controlada según MAPA. CI: cardiopatía isquémica. EAP: enfermedad arterial periférica. ECV: enfermedad cardiovascular. ERC: enfermedad renal crónica. HVI: Hipertrofia ventricular izquierda. RCV: riesgo cardiovascular. VOP: velocidad onda de pulso.

Tabla 17. Análisis multivariante: factores relacionados con presión arterial controlada o no controlada según MAPA

	OR	IC 95% to OR		Sig.
		Inferior	Superior	
Sobrepeso	7,343	1,491	36,157	0,140
Dislipemia	5,693	1,295	25,017	0,021
Alcohol	6,300	1,015	39,121	0,048
VOP patológica	10,517	2,252	49,124	0,003
RCV intermedio	4,536	0,607	33,864	0,140
RCV alto	5,978	1,100	32,491	0,048

Tabla 17. Análisis multivariante de los factores relacionados con presión arterial no controlada. IC: intervalo de confianza. MAPA: Monitorización ambulatoria de presión arterial. OR: Odds ratio. RCV: Riesgo cardiovascular. Sig: Significación. VOP: Velocidad onda de pulso.

5.6 Pacientes tratados con solo un inhibidor de la tirosin cinasa a lo largo de su historia oncológica

Para un análisis más profundo de los factores relacionados entre el control de la presión arterial e ITC, se decidió contar solo con aquellos pacientes que habían recibido un solo fármaco durante su historia oncológica. Del total de 73 pacientes iniciales la muestra se redujo a 57: imatinib 26 (45,60%), nilotinib 22 (38,60%) y dasatinib 9 (15,80%).

Se decidió agrupar los pacientes tratados con ITC en dos grupos: uno con pacientes que fueron tratados con imatinib y dasatinib (35 sujetos, 61,40% del total) y el segundo con pacientes que habían tomado nilotinib (22 pacientes, 38,60% del total). Esto se realizó para mejorar la comparabilidad entre fármacos debido al pequeño tamaño de pacientes tratados con dasatinib. El primer grupo, con baja incidencia descrita de ECVA y el segundo con mayor frecuencia de ECVA.

Tabla 18. Distribución de factores de riesgo cardiovascular según grupos de tratamiento

	Imatinib + Dasatinib 35 (%)	Nilotinib 22 (%)	p
Sexo (varón)	24 (68,60)	13 (59,10)	0,465
Edad (media \pm sd)	58,66 \pm 15,76	55,68 \pm 14,12	0,451
Hipertensión arterial	13 (37,10)	13 (59,10)	0,105
Diabetes mellitus	4 (11,40)	5 (22,70)	0,286
Dislipemia	12 (34,30)	15 (68,20)	0,013
Sobrepeso	17 (48,60)	12 (54,50)	0,661
Obesidad	9 (25,70)	5 (22,70)	0,799
Tabaquismo	4 (11,40)	10 (45,50)	0,004
Alcohol	4 (11,40)	5 (22,70)	0,286

Tabla 18. Distribución de FRCV según grupos de tratamiento. Se marcan en negrita los resultados estadísticamente significativos.

La media de duración de tratamiento fue de 85,31 \pm 56,58 meses en el primer grupo y de 42,73 \pm 33,66 meses en el segundo. En cuanto a los FRCV, se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en dislipemia y consumo de tabaco (tabla 18 y figura 5). No se encontraron diferencias en la lesión de órgano diana ni en los biomarcadores de riesgo de aterosclerosis (tabla 19 y figura 6, pero sí en ECVA establecida: en el grupo de nilotinib se observó un aumento

significativo de enfermedad arterial periférica y enfermedad cardiovascular. Esta información se recoge en la tabla 20 y se representa en la figura 7.

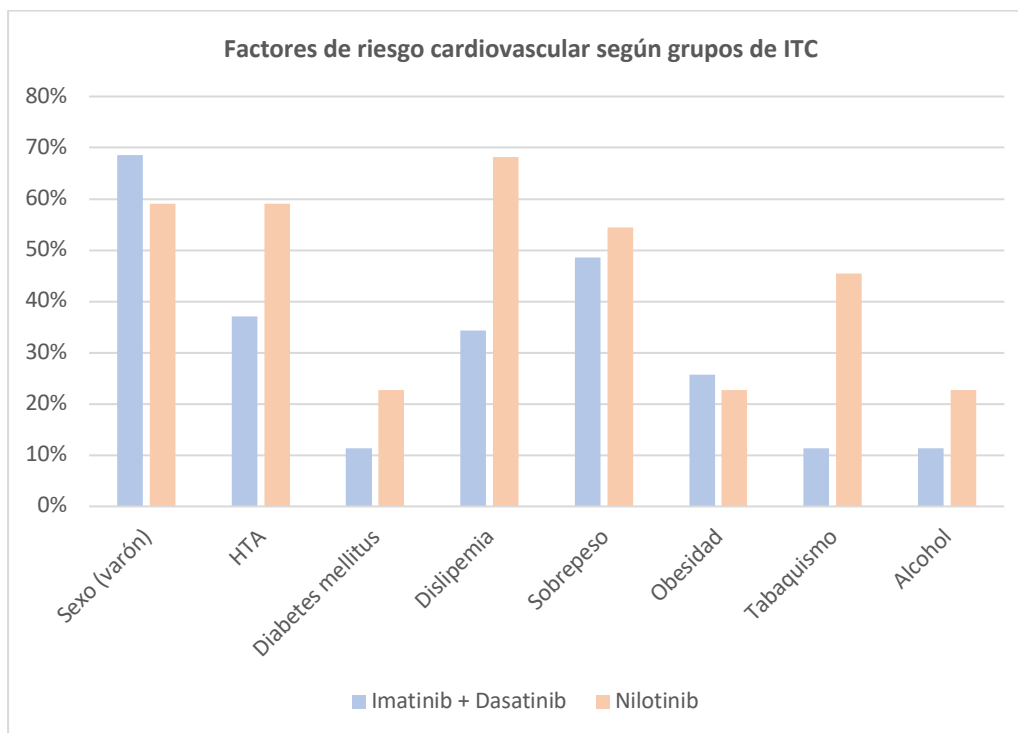


Figura 5. Representación gráfica de los factores de riesgo cardiovascular según grupos de ITC

Tabla 19. Distribución de lesión de órgano diana y biomarcadores de riesgo de aterosclerosis según grupos de tratamiento

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

Tabla 19. Distribución de lesión de órgano diana y biomarcadores de riesgo de aterosclerosis según grupos de tratamiento. CKD-EPI: Glomerular filtration Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. ERC: Enfermedad renal crónica. FG: filtrado glomerular. HVI: Hipertrofia ventricular izquierda. PCR: proteína C reactiva. VOP: velocidad onda de pulso.

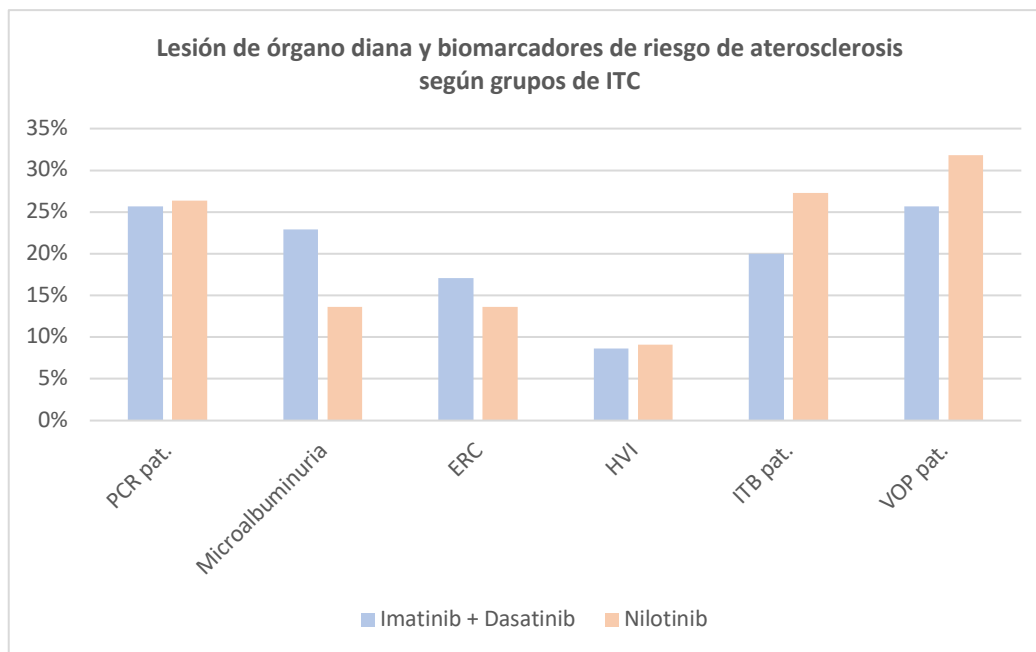


Figura 6. Lesión de órgano diana y biomarcadores de riesgo de aterosclerosis según grupos de ITC. ERC: enfermedad renal crónica. HVI: hipertrofia ventricular izquierda. ITB: índice tobillo brazo. PCR: proteína C reactiva. VOP: velocidad onda de pulso.

Tabla 20. Distribución de enfermedad cardiovascular según grupos de tratamiento

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

Tabla 20: Distribución de enfermedad cardiovascular según grupos de tratamiento. Se marcan en negrita los resultados estadísticamente significativos. EAP: enfermedad arterial periférica. ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica. RCV: riesgo cardiovascular.

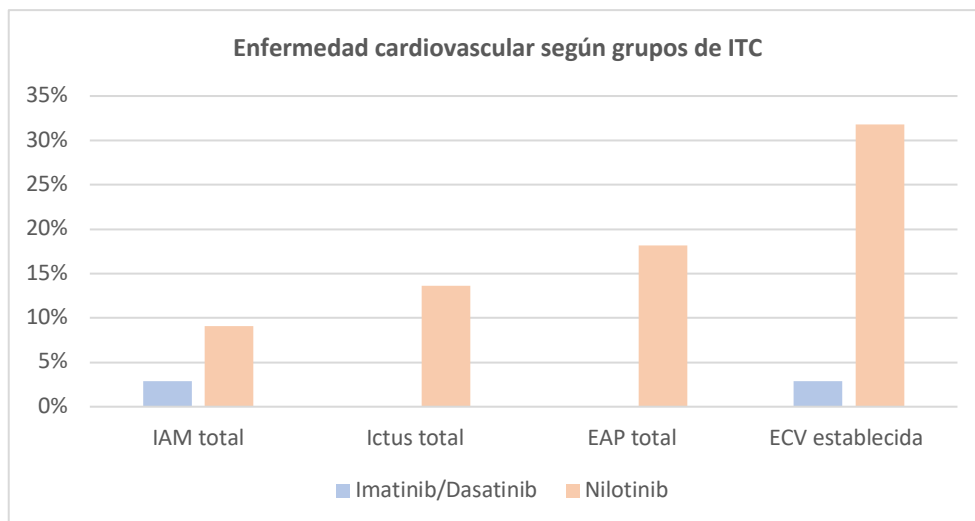


Figura 7. Representación gráfica de la distribución de enfermedad cardiovascular según grupos de ITC.

5.7 Valoración de la hipertensión arterial en los pacientes tratados con solo un inhibidor de la tirosin cinasa a lo largo de su historia oncológica

Se realizó un análisis del tratamiento farmacológico recibido en los dos grupos de tratamiento, predominado el uso de IECA/ARA II (73,07%), betabloqueantes (26,92%) y calcioantagonistas (26,92%), con menor frecuencia de tratamiento con diuréticos (23,07%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. Esta información se recoge en la tabla 21 y figura 8.

Tabla 21. Terapia farmacológica en los grupos de tratamiento

	Pacientes con HTA 26 (%)	Grupo Imatinib + dasatinib 13 (%)	Grupo Nilotinib 13 (%)	p
IECA/ARA II	19 (73,07)	8 (61,54)	11 (84,62)	0,378
Betabloqueantes	7 (26,92)	5 (38,46)	2 (15,38)	0,378
Calcioantagonistas	7 (26,92)	3 (23,08)	4 (30,77)	1
Diuréticos	6 (23,07)	3 (23,08)	3 (23,08)	1

Tabla 21. Tratamiento antihipertensivo en pacientes con hipertensión arterial. Se distinguen y comparan por grupos de tratamiento (imatinib + dasatinib vs. nilotinib). ARA II: Antagonista de los receptores de angiotensina II. HTA: Hipertensión arterial. IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

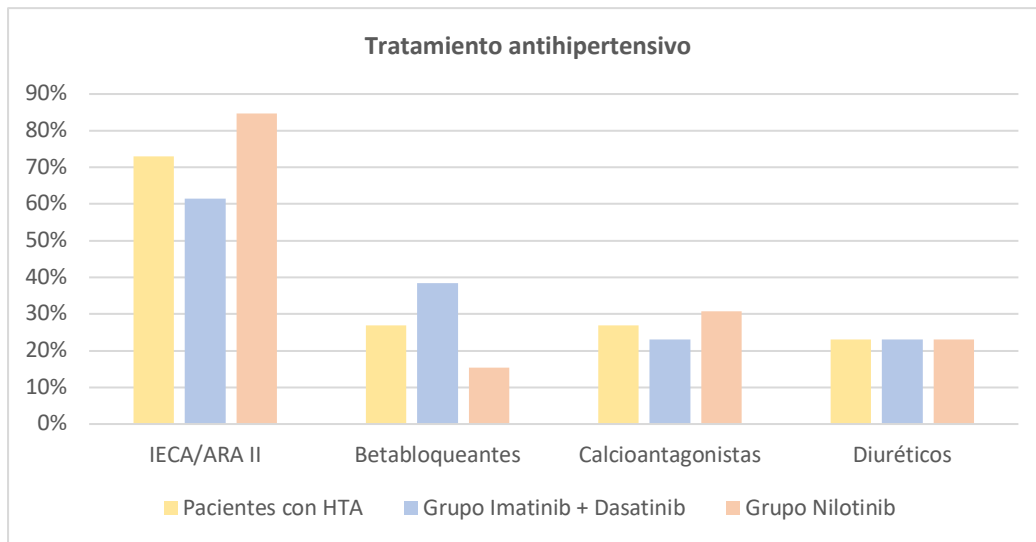


Figura 8. Tratamiento antihipertensivo en la población con leucemia mieloide crónica y tratamiento con inhibidores de tirosin cinasa. Se distingue entre pacientes con HTA, grupo imatinib + dasatinib y grupo nilotinib. ARA II: Antagonista de los receptores de angiotensina II. HTA: Hipertensión arterial. IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

Los valores medios de presión arterial clínica y de MAPA 24 horas se recogen en la tabla 22. Se compararon los grupos de tratamiento imatinib + dasatinib vs. nilotinib, encontrando diferencias estadísticamente significativas en la presión arterial diastólica clínica, presión arterial sistólica del periodo de 24 horas y presión arterial sistólica del periodo diurno. Además, se observó que el 45.5% de los pacientes en tratamiento exclusivo con nilotinib presentaba presión arterial incontrolada MAPA frente al 20% de los tratados con imatinib/dasatinib, con unas diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,041$) (tabla 23).

Tabla 22. Media de presión arterial clínica y MAPA 24 horas en los grupos de imatinib, dasatinib y nilotinib

		Imatinib (26)	Dasatinib (9)	Imatinib + dasatinib (35)	Nilotinib (22)	(Imatinib + dasatinib vs nilotinib) p
PRESIÓN ARTERIAL CLÍNICA	PAS	133,08 ± 19,82	133,44 ± 15,53	133,17 ± 18,59	138,59 ± 14,81	0,253
	PAD	76,58 ± 8,38	80,44 ± 6,77	77,57 ± 8,09	82,36 ± 8,56	0,038
	FC	73,50 ± 10,79	73,89 ± 11,40	73,60 ± 10,78	75,23 ± 13,42	0,616
24 HORAS	PAS	118,92 ± 9,62	120,33 ± 10,15	119,29 ± 9,62	129,00 ± 16,27	0,017
	PAD	69,23 ± 6,78	72,44 ± 50,00	70,06 ± 6,46	73,45 ± 9,93	0,163
	FC	69,46 ± 9,14	72,56 ± 9,36	70,26 ± 9,16	71,50 ± 12,24	0,664
MAPA 24 HORAS DIURNO	PAS	122,31 ± 10,11	125,00 ± 10,67	123,00 ± 10,17	132,41 ± 16,49	0,022
	PAD	71,58 ± 7,54	76,11 ± 5,67	72,74 ± 7,31	76,82 ± 10,87	0,130
	FC	71,54 ± 10,18	73,78 ± 9,13	72,11 ± 9,84	72,23 ± 10,13	0,967
NOCTURNO	PAS	111,23 ± 10,60	108,56 ± 10,38	110,54 ± 10,46	116,82 ± 16,55	0,084
	PAD	62,58 ± 6,72	63,78 ± 4,78	62,89 ± 6,23	65,59 ± 8,83	0,181
	FC	64,19 ± 80,00	68,00 ± 9,90	65,17 ± 8,54	65,64 ± 9,90	0,851
PATRÓN MAPA DOMINANTE (%)		Dipper (84,00%)	Dipper (100%)	Dipper (88,57%)	Dipper (90,90%)	0,617

Tabla 22. Media de presión arterial clínica y MAPA 24 horas en los grupos de tratamiento. Se han recogidos los datos solo de los pacientes que han sido tratado con un fármaco antineoplásico. Los datos de MAPA se refieren a media de 24 horas, periodo diurno y nocturno. Se comparan los grupos de tratamiento imatinib + dasatinib vs. nilotinib. En negrita se marcan los resultados estadísticamente significativos. MAPA: monitorización ambulatoria de presión arterial. FC: frecuencia cardiaca. PAD: presión arterial diastólica. PAS: presión arterial sistólica.

Tabla 23. Relación entre hipertensión, hipertensión de bata blanca, hipertensión arterial enmascarada y mal control de presión arterial entre los ITC

Ítem	Inhibidor de la tirosin cinasa	p
Hipertensión arterial	Imatinib	0,743
	Dasatinib	0,732
	Nilotinib	0,305
	Imatinib + dasatinib vs. nilotinib	0,105
Hipertensión arterial de bata blanca	Imatinib	0,973
	Dasatinib	0,073
	Nilotinib	0,940
	Imatinib + dasatinib vs. nilotinib	1
Hipertensión arterial enmascarada	Imatinib	0,363
	Dasatinib	1
	Nilotinib	1
	Imatinib + dasatinib vs. nilotinib	1
Hipertensión arterial no controlada	Imatinib	0,738
	Dasatinib	0,564
	Nilotinib	0,094
	Imatinib + dasatinib vs. nilotinib	0,041

Tabla 23: Análisis comparativo de HTA, HTA bata blanca, HTA enmascarada y HTA incontrolada en los grupos de tratamiento (imatinib, dasatinib, nilotinib, imatinib + dasatinib). En negrita se marcan los resultados estadísticamente significativos.

CAPÍTULO 6. DISCUSIÓN

Con el desarrollo de las distintas generaciones de los inhibidores de la tirosin cinasa, la LMC ha cambiado totalmente su pronóstico, evolucionando desde una enfermedad fatal en pocos meses hasta convertirse en una patología crónica, con una esperanza de vida similar a la de población general (106). El incremento de supervivencia se ha visto acompañado de un aumento de incidencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, producido por la presencia de FRCV y efectos tóxicos cardiometabólicos de los propios ITC. Estos últimos pueden explicarse debido a que la inhibición de la tirosin cinasa BCR-ABL1 no es selectiva, por lo que pueden actuar sobre otras cinasas, incluyendo algunas que participan sobre la biología vascular (87), como los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) 1 a 3, TIE-2, receptores alfa y beta derivados del crecimiento de plaquetas (PDGFRA α / β) y receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) 1 a 4 (107).

Por tanto, cada ITC se ha asociado con unos efectos cardiometabólicos distintos. Imatinib presenta un perfil metabólico y vascular favorable. Aunque al inicio de su desarrollo se sugirió que podría producir cardiomiopatía, posteriormente no se ha confirmado esta sospecha. Se ha observado una menor incidencia de ECVA en imatinib con respecto a nilotinib (108). Dasatinib presenta un perfil de seguridad no hematológico similar al de imatinib, salvo por el desarrollo de derrame pleural (109). Existen datos contradictorios sobre la producción de hipertensión pulmonar (109)(110). Nilotinib se ha relacionado con el desarrollo dislipemia, enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad oclusiva arterial periférica. No se ha relacionado con enfermedad tromboembólica (80)(88). No se han descrito complicaciones cardiovasculares con bosutinib. Ponatinib está relacionado con la aparición de hipertensión arterial, enfermedad arterial y venosa tromboembólica, que puede producirse rápidamente tras la exposición al fármaco (111).

En la elección de los ITC es necesario conocer el perfil hematológico y cardiometabólico de los pacientes. De esta manera, se reducirá la probabilidad de desarrollar efectos secundarios (112). Es conocido que la mayoría de los eventos cardiovasculares se producen en pacientes que ya presentaban FRCV o alto/muy alto riesgo cardiovascular. La valoración de estos sujetos debe incluir un estudio exhaustivo de ECV subclínica y de lesión de órgano diana, ya que puede incrementar el RCV inicialmente valorado. En nuestra experiencia, deben solicitarse en todos los pacientes pruebas como análisis de sangre que incluyan una bioquímica completa y orina con albuminuria, electrocardiograma, radiografía de tórax e índice tobillo-brazo, así como un cálculo del riesgo cardiovascular. Otras pruebas como la velocidad onda de pulso y el ecocardiograma

pueden ser muy útiles para un diagnóstico más preciso de aterosclerosis subclínica e hipertrofia ventricular en determinadas situaciones. En nuestro estudio, la VOP, y por tanto la rigidez arterial, fue más elevada en el grupo de presión arterial no controlada. El cálculo de la VOP podría ayudar a seleccionar una población donde las intervenciones de salud pueden ser más eficientes por tener un mayor RCV.

Hemos querido comparar nuestros hallazgos sobre prevalencia de FRCV, enfermedad cardiovascular subclínica, LOD y ECVA con los resultados de los trabajos más significativos en población general española y con otros estudios con pacientes con LMC de características similares en cuanto a edad, sexo y duración del tratamiento (112)(113)(114). Para comparar el efecto del tratamiento con ITC sobre la salud cardiovascular en nuestra población, se seleccionaron solo a los pacientes que fueron tratados con un solo ITC durante su historia oncológica y se hicieron dos grupos: pacientes con imatinib y dasatinib y pacientes con nilotinib. El primero, con un perfil cardiovascular más neutro; el segundo, en el que se han descrito mayor incidencia de efectos secundarios cardiovasculares.

En nuestro estudio, la prevalencia de HTA (47,95%), diabetes mellitus (17,33%) y sobrepeso (50,68%) fue superior a la media nacional (42,60%, 13,80% y 39,30%, respectivamente) (22)(25)(28), con resultados similares al resto de FRCV. Con respecto a otras poblaciones con LMC como la descrita por Coutinho (113), con una edad y porcentaje de sexo masculino similar, la prevalencia de dislipemia (40,79%) y tabaquismo (21,92%) fue mayor en nuestro caso, con resultados similares en HTA y DM. Al comparar los grupos de tratamiento (imatinib + dasatinib vs. nilotinib), los pacientes tratados con nilotinib presentaron mayor prevalencia de dislipemia y tabaquismo que el grupo formado por imatinib y dasatinib ($p = 0,013$ y $p = 0,004$). Además del conocido efecto que tiene el tabaco sobre los lípidos, sabemos que hasta el 50% de los pacientes tratados con nilotinib desarrollan dislipemia, aunque el mecanismo no es conocido (115).

En cuanto a la lesión de órgano diana, 8,20% de nuestros pacientes presentaron hipertrofia ventricular izquierda y 19,20% microalbuminuria. El 26% tuvieron valores elevados de velocidad onda de pulso (VOP) y el 32,90% valores elevados de proteína C reactiva ultrasensible (PCRus). No existen datos sobre otras poblaciones con LMC donde se hayan medido estos valores, pero pensamos que remarcan el estado inflamatorio aterosclerótico de estos pacientes. La PCRus se encontró elevada en todos los subgrupos analizados de pacientes con LMC, mientras que la VOP estuvo elevada en el grupo de pacientes con HTA no controlada de forma estadísticamente significativa. La VOP, que es un marcador de rigidez arterial, puede expresar estadios iniciales de aterosclerosis vascular, que es más frecuente en pacientes con HTA no controlada con respecto a aquellos que presentan un adecuado control de hipertensión arterial (116).

El 11,07% de nuestra población tenía ECVA establecida: 4,10% cardiopatía isquémica e ictus isquémico y 8,22% enfermedad arterial periférica. Los pacientes tratados con nilotinib tuvieron mayor probabilidad de presentar EAP y ECVA establecida que aquellos tratados con imatinib y dasatinib, lo que reafirma nuestro conocimiento sobre la capacidad de nilotinib para desarrollar ECVA y, especialmente, EAP. En España, el estudio observacional multicéntrico SIMETAP (69), con más de 6 000 pacientes, determinó que el 9,20% de los sujetos presentaban ECVA (4,80% enfermedad coronaria, 3,80% ECV y 2,30% EAP). Con respecto al estudio de Coutinho (113), nuestro porcentaje es menor, ya que su grupo describió un 18,70% de pacientes con enfermedad cardiovascular al iniciar el estudio y 33% tras cinco años de tratamiento con ITC. Aunque en este estudio no se especifica el ITC con el que fueron tratados los pacientes, creemos que el alto porcentaje de ECV es debido a que incluyeron ECVA (cardiopatía isquémica, ictus y enfermedad arterial periférica, pero también aterosclerosis de cualquier localización y grado) y ECV no aterosclerótica (principalmente insuficiencia cardíaca). Otros estudios como el de Breccia (114) señalaron una incidencia de ECVA del 8,5%. En este punto vuelve a tomar gran importancia la selección previa de ITC según el perfil cardiovascular de cada paciente, ya que disminuye la probabilidad futura de desarrollar ECVA.

La hipertensión arterial es un efecto secundario común en la gran familia terapéutica de los inhibidores de la tirosin cinasa. Por ejemplo, sunitinib, un ITC empleado en el tratamiento del cáncer renal metastásico, tiene actividad frente a los factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGFR α and PDGFR β) y factores de crecimiento endoteliales vasculares (VEGFR1, VEGFR2, and VEGFR3). Debido a la inhibición de la angiogénesis, produce HTA hasta en el 40% de los pacientes tratados. Otros ITC con actividad antiangiogénica, como sorafenib o regorafenib, producen HTA con una frecuencia similar. Sin embargo, en los ITC con actividad frente a BCR-ABL1, la HTA solo está descrita como efecto secundario del ponatinib. Se ha descrito que ponatinib inhibe VEGFR, por lo que produce disminución de la angiogénesis, rarefacción vascular, disminución de la producción de óxido nítrico y aumento de endotelina (104).

Hasta el momento, no se había relacionado un aumento de incidencia de hipertensión en los pacientes tratados con imatinib, dasatinib o nilotinib. Sin embargo, bajo nuestro conocimiento, no se han realizado estudios que incluyan la realización de MAPA en la valoración de HTA. El uso de la MAPA tiene muchas ventajas con respecto a la toma de PA clínica. Sabemos que la toma de PA en la consulta no es representativa en muchos pacientes de la PA ambulatoria de los pacientes, diagnosticando erróneamente de hipertensos o normotensos a pacientes que, en realidad, no lo son (117). La MAPA permite evaluar la PA del paciente en su ambiente habitual, pudiendo identificar el fenómeno de HTA de bata blanca y la influencia de las actividades diarias sobre la PA,

entre otras cosas. Además, es la única herramienta que ayuda en el diagnóstico de HTA enmascarada, así como los trastornos de la presión arterial durante el sueño

En nuestra población la MAPA fue clave para obtener nuevos hallazgos no conocidos hasta el momento. Hemos observado que los pacientes tratados con nilotinib presentaron una mayor prevalencia de HTA no controlada, así como unos valores más altos de PA diastólica medida en la consulta, PA sistólica en la media de lecturas de 24 horas de MAPA y PA sistólica media de las lecturas correspondientes al periodo diurno, con respecto al grupo formado por pacientes tratados con imatinib y dasatinib. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto HTA enmascarada y HTA de bata blanca en los distintos grupos de tratamiento. En el análisis estadístico se observó que existía una tendencia estadística hacia la significación entre nilotinib y HTA, que no se ha podido establecer en nuestro estudio, pero anima a seguir estudiando este aspecto, dado que trabajos con mayor número de sujetos podrían demostrar esta relación.

La elección de tratamiento antihipertensivo fue similar a la de población general, con mayor frecuencia de IECA/ARA II con respecto a otros fármacos y sin diferencias significativas entre los dos grupos. La selección de fármacos antihipertensivos siguió la práctica habitual, según perfil cardiovascular y presencia de lesión de órgano diana.

Respecto a los factores asociados a la PA mal controlada, fueron similares a los de población general (118)(119), con diferencias estadísticamente significativas en edad (los pacientes con PA no controlada son mayores de forma significativa), sobrepeso (pero no obesidad), dislipemia, consumo de alcohol, velocidad onda de pulso (cuyo resultado aumenta de forma directa con la edad y con los valores de presión arterial) y enfermedad cardiovascular establecida. Además, los pacientes con mal control de presión arterial tenían un riesgo cardiovascular más elevado. El análisis a largo plazo del ensayo ENESTnd (*Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials-Newly Diagnosed Patients*) reveló que el cálculo del RCV por el SCORE de Framingham predecía el desarrollo de ECV durante el tratamiento con nilotinib (82)(120). Estos datos, junto a los resultados de nuestro estudio, obligaría a realizar un seguimiento más estricto y un control de los FRCV más exhaustivo de los pacientes con presión arterial no controlada.

La detección de enfermedad cardiovascular subclínica y lesión de órgano diana nos ayuda a seleccionar una parte de la población sobre la que ser más estrictos en el control de los FRCV, ya que estos sujetos presentan mayor riesgo de ECVA. Por este motivo, sería importante incorporar en los protocolos de evaluación de los pacientes que vayan a iniciar tratamiento con ITC, o bien ya lo estén tomando, pruebas que detecten ECVA subclínica y LOD, ya que podrían

evitar el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Las estrategias terapéuticas a seguir en esta población incluirían dietas saludables (bajo nivel de grasas saturadas, ricas en fibra, fruta y verdura, entre otros), prescripción de ejercicio físico, abandono de hábitos tóxicos, niveles más estrictos de colesterol o glucemia, etc.

No podemos olvidar que en las nuevas guías de prevención de enfermedad cardiovascular (17) se han incluido ciertos factores modificadores que pueden aumentar o disminuir el riesgo de ECVA e incluyen el estrés psicosocial, la etnia y ciertos biomarcadores, como el SCORE de calcio coronario. Además, se ha determinado que algunas comorbilidades como el cáncer, EPOC, la enfermedad inflamatoria intestinal, algunas enfermedades mentales y condiciones específicas del sexo también pueden modificar el riesgo de ECVA, ya sea por el estado proinflamatorio causado por estas patologías o por otros factores, como la falta de adherencia terapéutica, entre otros. En el anexo 3 se ha adaptado el diagrama para la evaluación del riesgo de ECVA de la última guía europea para la prevención de enfermedad cardiovascular en la práctica clínica.

Se sabe que nilotinib presenta una toxicidad cardiovascular mayor que imatinib y dasatinib, con mayor incidencia de eventos cardiovasculares. Nilotinib produce dislipemia en el 50% de los sujetos tratados, así como también puede generar cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular. Sin embargo, el mecanismo por el cual nilotinib produce ECVA no es bien conocido. Se ha observado que los sujetos tratados con nilotinib presentan un estado inflamatorio mayor que los pacientes tratados con imatinib y dasatinib, debido a un mayor nivel de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), que podrían contribuir en un estado pro-oxidativo y pro-inflamatorio (99) con niveles mayores de citoquinas inflamatorias, TNF-alfa y IL-6, así como aumento de expresión de moléculas de adhesión endoteliales pro-aterogénicas (E-selectina, VCAM-1 y ICAM-1), lo que podría colaborar en el proceso aterosclerótico. Los resultados de nuestro estudio, en el cual los pacientes tratados con nilotinib presentaban un peor control de presión arterial comparados con los pacientes tratados con imatinib y dasatinib, nos hacen plantear la hipótesis sobre que la hipertensión arterial también podría estar implicada en el desarrollo del mecanismo aterosclerótico que afecta a los pacientes tratados con nilotinib (100).

La selección inicial del tratamiento con ITC está basada en los antecedentes personales, tanto hematológicos como cardiovasculares, con el fin de disminuir la probabilidad de efectos adversos a medio y largo plazo. Por esto motivo, es posible que en nuestro estudio las diferencias entre los grupos de tratamiento en cuanto a enfermedad cardiovascular subclínica, LOD y ECVA sean menores a lo esperado si el tratamiento con ITC se hubiera seleccionado al azar. Los pacientes pluripatológicos o polimedicados fueron preferentemente tratados con imatinib, mientras que los más jóvenes y, a priori, sanos, fueron tratados con un ITC de segunda generación.

Los pacientes con alto o muy alto RCV, así como aquellos que ya presentaban ECVA, no recibieron tratamiento con nilotinib en primera línea. Es muy probable que una posible aleatorización de ITC basal hubiera aumentado las diferencias encontradas entre grupos de tratamiento.

Somos conscientes de este sesgo y de otras limitaciones en nuestro trabajo. Se trata de un estudio observacional no controlado y, al ser una enfermedad infrecuente, el tamaño de muestra es pequeño.

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

CAPÍTULO 7. CONCLUSIONES

1. Es el primer trabajo donde se analiza la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, lesión de órgano diana, enfermedad cardiovascular subclínica y sintomática en una población española con LMC.
2. Es el primer estudio donde se analiza la presión arterial mediante MAPA 24 horas en sujetos con LMC y tratamiento con ITC.
3. Los factores relacionados con presión arterial no controlada fueron la edad, sobrepeso, dislipemia, consumo de alcohol, velocidad onda de pulso elevada y enfermedad cardiovascular establecida.
4. Los pacientes tratados con nilotinib presentaron con mayor frecuencia presión arterial no controlada y mayores valores de presión arterial diastólica clínica, presión arterial sistólica promedio en MAPA de 24 horas y presión arterial sistólica del periodo diurno del MAPA.
5. En nuestra población, el porcentaje de sujetos con hipertensión arterial, diabetes y sobrepeso fue superior a la media nacional.
6. La prevalencia de enfermedad cardiovascular fue superior a la descrita en población española.
7. En el grupo de pacientes tratados con nilotinib, la prevalencia de enfermedad arterial periférica y enfermedad cardiovascular aterosclerótica fue mayor que el de los sujetos tratados con imatinib y dasatinib.
8. Nuestros resultados indican que la hipertensión arterial podría estar implicada en el mecanismo pro-aterogénico de nilotinib.
9. El uso de MAPA 24 horas es útil para mejorar el diagnóstico y tratamiento de la HTA en pacientes con tratamiento con ITC.
10. La detección de enfermedad aterosclerótica subclínica en estos pacientes puede mejorar su pronóstico cardiovascular.

CAPÍTULO 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Gambacorti-Passerini C, Antolini L, Mahon F-X, Guilhot F, Deininger M, Fava C, et al. Multicenter independent assessment of outcomes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *J Natl Cancer Inst.* 6 de abril de 2011;103(7):553-61.
2. Osorio S, Casado LF, Giraldo P, Maestro B, Andrade M, Redondo S, et al. Leucemia mieloide crónica en España: sus características de presentación han cambiado. Sección española del registro poblacional EUTOS. *Revista Clínica Española.* agosto de 2016;216(6):293-300.
3. Bower H, Björkholm M, Dickman PW, Höglund M, Lambert PC, Andersson TM-L. Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. *J Clin Oncol.* 20 de agosto de 2016;34(24):2851-7.
4. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 7 de diciembre de 2006;355(23):2408-17.
5. Brunner AM, Campigotto F, Sadrzadeh H, Drapkin BJ, Chen Y-B, Neuberg DS, et al. Trends in all-cause mortality among patients with chronic myeloid leukemia: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Cancer.* 15 de julio de 2013;119(14):2620-9.
6. Hughes TP, Saglio G, Kantarjian HM, Guilhot F, Niederwieser D, Rosti G, et al. Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib. *Blood.* 27 de febrero de 2014;123(9):1353-60.
7. Marin D, Hedgley C, Clark RE, Apperley J, Feroni L, Milojkovic D, et al. Predictive value of early molecular response in patients with chronic myeloid leukemia treated with first-line dasatinib. *Blood.* 12 de julio de 2012;120(2):291-4.
8. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, Gerrard G, Wang L, Szydlo RM, et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol.* 20 de enero de 2012;30(3):232-8.
9. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, Bixby D, Mauro MJ, Flinn I, et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med.* 29 de noviembre de 2012;367(22):2075-88.
10. Saglio G, Kim D-W, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 17 de junio de 2010;362(24):2251-9.
11. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 17 de junio de 2010;362(24):2260-70.
12. Keam SJ. Dasatinib: in chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *BioDrugs.* 2008;22(1):59-69.
13. Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, Gambacorti-Passerini C, Baccarani M, Kim D-W, et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood.* 12 de abril de 2012;119(15):3403-12.
14. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood.* 26 de julio de 2018;132(4):393-404.

15. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 12 de febrero de 2008;117(6):743-53.
16. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 11 de septiembre de 2004;364(9438):937-52.
17. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 7 de septiembre de 2021;42(34):3227-337.
18. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med*. 4 de octubre de 2012;367(14):1310-20.
19. Mancia G, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. 2018;98.
20. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. junio de 2018;71(6):1269-324.
21. Lawes CMM, Vander Hoorn S, Rodgers A, International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 3 de mayo de 2008;371(9623):1513-8.
22. Menéndez E, Delgado E, Fernández-Vega F, Prieto MA, Bordiú E, Calle A, et al. Prevalencia, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Di@bet.es. *Rev Esp Cardiol*. 1 de junio de 2016;69(6):572-8.
23. Llisterri Caro JL, Rodríguez Roca GC, Alonso Moreno FJ, Prieto Díaz MA, Banegas Banegas JR, Gonzalez-Segura Alsina D, et al. [Blood pressure control in hypertensive Spanish population attended in primary care setting. The PRESCAP 2010 study]. *Med Clin (Barc)*. 15 de diciembre de 2012;139(15):653-61.
24. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. enero de 2021;44(Suppl 1):S1-2.
25. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. enero de 2012;55(1):88-93.
26. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 16 de mayo de 2001;285(19):2486-97.
27. Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz LM, Graciani A, Bayán-Bravo A, Taboada JM, et al. Magnitude and management of hypercholesterolemia in the adult population of Spain, 2008-2010: The ENRICA Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. junio de 2012;65(6):551-8.
28. Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. *Obes Rev*. abril de 2012;13(4):388-92.
29. O'Donnell CJ, Elosua R. [Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study].

- Rev Esp Cardiol. marzo de 2008;61(3):299-310.
30. Truett J, Cornfield J, Kannel W. A multivariate analysis of the risk of coronary heart disease in Framingham. *J Chronic Dis.* julio de 1967;20(7):511-24.
 31. Janzon E, Hedblad B, Berglund G, Engström G. Tobacco and myocardial infarction in middle-aged women: a study of factors modifying the risk. *J Intern Med.* agosto de 2004;256(2):111-8.
 32. Medrano MJ, Pastor-Barriuso R, Boix R, L del Barrio J, Damián J, Álvarez R, et al. Riesgo coronario atribuible a los factores de riesgo cardiovascular en población española. *Rev Esp Cardiol.* 1 de diciembre de 2007;60(12):1250-6.
 33. Mitchell GF, Hwang S-J, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial Stiffness and Cardiovascular Events: The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2 de febrero de 2010;121(4):505-11.
 34. Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A, Ibañez B, López-Melgar B, Laclaustra M, et al. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation.* 16 de junio de 2015;131(24):2104-13.
 35. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers?: Current Opinion in HIV and AIDS. noviembre de 2010;5(6):463-6.
 36. Traghella I, Mastorci F, Pepe A, Pingitore A, Vassalle C. Nontraditional Cardiovascular Biomarkers and Risk Factors: Rationale and Future Perspectives. *Biomolecules.* 15 de junio de 2018;8(2):40.
 37. Upadhyay RK. Emerging Risk Biomarkers in Cardiovascular Diseases and Disorders. *Journal of Lipids.* 2015;2015:1-50.
 38. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet.* 9 de enero de 2010;375(9709):132-40.
 39. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-Reactive Protein and Parental History Improve Global Cardiovascular Risk Prediction: The Reynolds Risk Score for Men. *Circulation.* 25 de noviembre de 2008;118(22):2243-51.
 40. IL6R Genetics Consortium Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF, Gregson J, Willeit P, et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet.* 31 de marzo de 2012;379(9822):1205-13.
 41. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 21 de septiembre de 2017;377(12):1119-31.
 42. Karakas M, Koenig W, Zierer A, Herder C, Rottbauer W, Baumert J, et al. Myeloperoxidase is associated with incident coronary heart disease independently of traditional risk factors: results from the MONICA/KORA Augsburg study. *J Intern Med.* enero de 2012;271(1):43-50.
 43. Veeranna V, Zalawadiya SK, Niraj A, Pradhan J, Ference B, Burack RC, et al. Homocysteine and reclassification of cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol.* 30 de agosto de 2011;58(10):1025-33.
 44. Stec JJ, Silbershatz H, Tofler GH, Matheney TH, Sutherland P, Lipinska I, et al. Association of fibrinogen with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in the Framingham

- Offspring Population. *Circulation*. 3 de octubre de 2000;102(14):1634-8.
45. de Vries TI, Eikelboom JW, Bosch J, Westerink J, Dorresteyn JAN, Alings M, et al. Estimating individual lifetime benefit and bleeding risk of adding rivaroxaban to aspirin for patients with stable cardiovascular disease: results from the COMPASS trial. *Eur Heart J*. 7 de diciembre de 2019;40(46):3771-3778a.
 46. Devereux RB, Alderman MH. Role of preclinical cardiovascular disease in the evolution from risk factor exposure to development of morbid events. *Circulation*. octubre de 1993;88(4 Pt 1):1444-55.
 47. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. junio de 2007;25(6):1105-87.
 48. Cordero A, Morillas P, Bertomeu-Gonzalez V, Quiles J, Mazón P, Guindo J, et al. Clustering of target organ damage increases mortality after acute coronary syndromes in patients with arterial hypertension. *J Hum Hypertens*. octubre de 2011;25(10):600-7.
 49. Greve SV, Blicher MK, Sehestedt T, Gram-Kampmann E-M, Rasmussen S, Vishram JKK, et al. Effective risk stratification in patients with moderate cardiovascular risk using albuminuria and atherosclerotic plaques in the carotid arteries. *J Hypertens*. agosto de 2015;33(8):1563-70.
 50. Gullu H, Erdogan D, Caliskan M, Tok D, Yildirim E, Ulus T, et al. Interrelationship between noninvasive predictors of atherosclerosis: transthoracic coronary flow reserve, flow-mediated dilation, carotid intima-media thickness, aortic stiffness, aortic distensibility, elastic modulus, and brachial artery diameter. *Echocardiography*. noviembre de 2006;23(10):835-42.
 51. Winocour PH. Microalbuminuria. *BMJ*. 9 de mayo de 1992;304(6836):1196-7.
 52. de Simone G, Izzo R, Chinali M, De Marco M, Casalnuovo G, Rozza F, et al. Does information on systolic and diastolic function improve prediction of a cardiovascular event by left ventricular hypertrophy in arterial hypertension? *Hypertension*. julio de 2010;56(1):99-104.
 53. Bombelli M, Facchetti R, Cuspidi C, Villa P, Dozio D, Brambilla G, et al. Prognostic significance of left atrial enlargement in a general population: results of the PAMELA study. *Hypertension*. diciembre de 2014;64(6):1205-11.
 54. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA*. 17 de noviembre de 2004;292(19):2350-6.
 55. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, Chirinos J, Derumeaux G, Galderisi M, et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE)†. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. junio de 2015;16(6):577-605.
 56. Gómez-Marcos MA, Recio-Rodríguez JI, Patino-Alonso MC, Agudo-Conde C, Gómez-Sánchez L, Gómez-Sánchez M, et al. Protocol for measuring carotid intima-media thickness that best correlates with cardiovascular risk and target organ damage. *Am J Hypertens*. septiembre de 2012;25(9):955-61.
 57. Grau M, Subirana I, Agis D, Ramos R, Basagaña X, Martí R, et al. Grosor íntima-media carotídeo en población española: valores de referencia y asociación con los factores de riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 1 de diciembre de 2012;65(12):1086-93.

58. von Reutern G-M, Goertler M-W, Bornstein NM, Del Sette M, Evans DH, Hetzel A, et al. Grading carotid stenosis using ultrasonic methods. *Stroke*. marzo de 2012;43(3):916-21.
59. Den Ruijter HM, Peters SAE, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA*. 22 de agosto de 2012;308(8):796-803.
60. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. febrero de 2008;21(2):93-111; quiz 189-90.
61. Peters SAE, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KGM. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart*. 1 de febrero de 2012;98(3):177-84.
62. López-MB, Fernández-FL, Oliva B, García-RJM, Peñalvo JL, Gómez-TS, et al. Subclinical Atherosclerosis Burden by 3D Ultrasound in Mid-Life. *Journal of the American College of Cardiology*. 18 de julio de 2017;70(3):301-13.
63. Jarauta E, Laclaustra M, Villa-Pobo R, Langarita R, Marco-Benedi V, Bea AM, et al. Three Dimensional Carotid and Femoral Ultrasound is not Superior to Two Dimensional Ultrasound as a Predictor of Coronary Atherosclerosis Among Men With Intermediate Cardiovascular Risk. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. enero de 2020;59(1):129-36.
64. Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FGR, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 9 de julio de 2008;300(2):197-208.
65. Saladini F, Benetti E, Masiero S, Palatini P. Accuracy of Microlife WatchBP Office ABI monitor assessed according to the 2002 European Society of Hypertension protocol and the British Hypertension Society protocol. *Blood Press Monit*. octubre de 2011;16(5):258-61.
66. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol*. 25 de febrero de 2014;63(7):636-46.
67. Sánchez-Martínez M, Cruz JJ, Graciani A, López-García E, Rodríguez-Artalejo F, Banegas JR. Pulse Wave Velocity and Central Blood Pressure: Normal and Reference Values in Older People in Spain. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. diciembre de 2018;71(12):1084-6.
68. Hametner B, Wassertheurer S, Kropf J, Mayer C, Eber B, Weber T. Oscillometric estimation of aortic pulse wave velocity: comparison with intra-aortic catheter measurements. *Blood Pressure Monitoring*. junio de 2013;18(3):173-6.
69. Ruiz-García A, Arranz-Martínez E, García-Álvarez JC, Morales-Cobos LE, García-Fernández ME, de la Peña-Antón N, et al. Población y metodología del estudio SIMETAP: Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, enfermedades cardiovasculares y enfermedades metabólicas relacionadas. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 1 de septiembre de 2018;30(5):197-208.
70. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 19 de octubre de 2013;382(9901):1329-40.
71. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United

- States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*. 10 de agosto de 2004;110(6):738-43.
72. Serrano Hernando FJ, Martín Conejero A. Enfermedad arterial periférica: aspectos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos. *Rev Esp Cardiol*. 1 de septiembre de 2007;60(9):969-82.
 73. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33 Suppl 1:S1-75.
 74. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*. 19 de septiembre de 2001;286(11):1317-24.
 75. Peacock J, Diaz KM, Viera AJ, Schwartz JE, Shimbo D. Unmasking masked hypertension: prevalence, clinical implications, diagnosis, correlates and future directions. *J Hum Hypertens*. septiembre de 2014;28(9):521-8.
 76. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. julio de 2014;32(7):1359-66.
 77. Mediavilla García JD, Jiménez-Alonso J. [Blood pressure variability. A vascular risk factor to be considered?]. *Med Clin (Barc)*. 14 de febrero de 2009;132(5):184-5.
 78. Sivén SSE, Niiranen TJ, Kantola IM, Jula AM. White-coat and masked hypertension as risk factors for progression to sustained hypertension: the Finn-Home study. *J Hypertens*. enero de 2016;34(1):54-60.
 79. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens*. noviembre de 2002;20(11):2183-9.
 80. Kim TD, Rea D, Schwarz M, Grille P, Nicolini FE, Rosti G, et al. Peripheral artery occlusive disease in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or imatinib. *Leukemia*. junio de 2013;27(6):1316-21.
 81. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 7 de noviembre de 2013;369(19):1783-96.
 82. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson RA, Kim D-W, Issaragrisil S, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*. mayo de 2016;30(5):1044-54.
 83. Lipton JH, Chuah C, Guerci-Bresler A, Rosti G, Simpson D, Assouline S, et al. Ponatinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukaemia: an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. mayo de 2016;17(5):612-21.
 84. Moslehi JJ, Deininger M. Tyrosine Kinase Inhibitor-Associated Cardiovascular Toxicity in Chronic Myeloid Leukemia. *JCO*. 10 de diciembre de 2015;33(35):4210-8.
 85. Rix U, Hantschel O, Dürnberger G, Rensing Rix LL, Planyavsky M, Fernbach NV, et al. Chemical proteomic profiles of the BCR-ABL inhibitors imatinib, nilotinib, and dasatinib reveal novel kinase and nonkinase targets. *Blood*. 1 de diciembre de 2007;110(12):4055-63.
 86. Bellinger AM, Arteaga CL, Force T, Humphreys BD, Demetri GD, Druker BJ, et al. Cardio-Oncology: How New Targeted Cancer Therapies and Precision Medicine Can Inform Cardiovascular Discovery. *Circulation*. 8 de diciembre de 2015;132(23):2248-58.

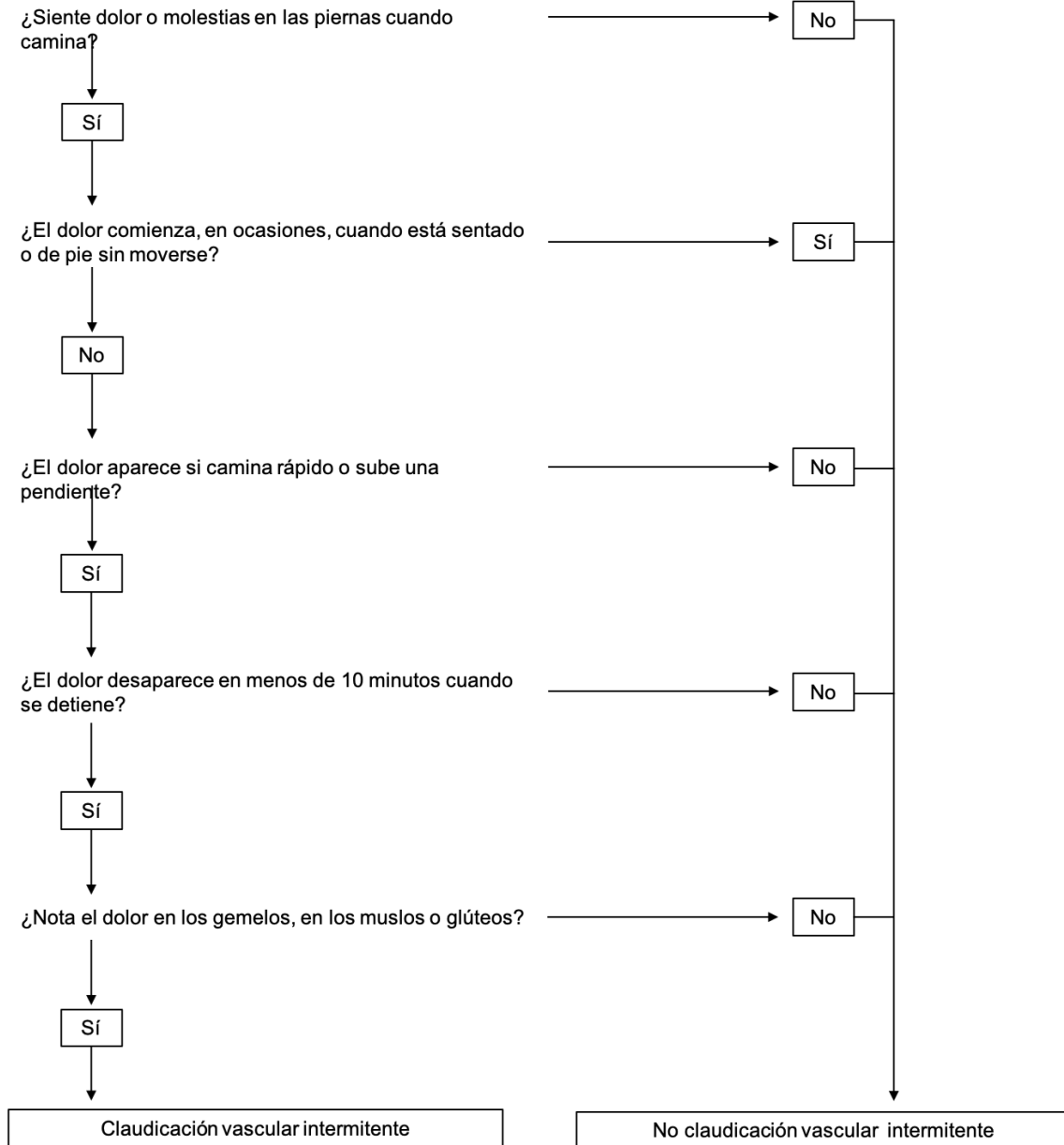
87. Uitdehaag JCM, de Roos JADM, van Doornmalen AM, Prinsen MBW, de Man J, Tanizawa Y, et al. Comparison of the Cancer Gene Targeting and Biochemical Selectivities of All Targeted Kinase Inhibitors Approved for Clinical Use. Shellman YG, editor. PLoS ONE. 20 de marzo de 2014;9(3):e92146.
88. Chai-Adisaksopha C, Lam W, Hillis C. Major arterial events in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a meta-analysis. *Leukemia & Lymphoma*. 2 de junio de 2016;57(6):1300-10.
89. Roa-Chamorro R, Torres-Quintero L, García de Los Ríos C, Puerta-Puerta JM, González-Bustos P, Mediavilla-García JD. Progressive cardiovascular disease in a patient under treatment with nilotinib. *Clin Investig Arterioscler*. abril de 2020;32(2):66-9.
90. Kerkelä R, Grazette L, Yacobi R, Iliescu C, Patten R, Beahm C, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med*. 1 de agosto de 2006;12(8):908-16.
91. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 9 de marzo de 2017;376(10):917-27.
92. Ribeiro AL, Marcolino MS, Bittencourt HNS, Barbosa MM, Nunes M do CP, Xavier VF, et al. An evaluation of the cardiotoxicity of imatinib mesylate. *Leuk Res*. diciembre de 2008;32(12):1809-14.
93. Agostino NM, Chinchilli VM, Lynch CJ, Koszyk-Szewczyk A, Gingrich R, Sivik J, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitors (sunitinib, sorafenib, dasatinib, and imatinib) on blood glucose levels in diabetic and nondiabetic patients in general clinical practice. *J Oncol Pharm Pract*. septiembre de 2011;17(3):197-202.
94. Lassila M, Allen TJ, Cao Z, Thallas V, Jandeleit-Dahm KA, Candido R, et al. Imatinib attenuates diabetes-associated atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. mayo de 2004;24(5):935-42.
95. Giles FJ, Mauro MJ, Hong F, Ortmann C-E, McNeill C, Woodman RC, et al. Rates of peripheral arterial occlusive disease in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase treated with imatinib, nilotinib, or non-tyrosine kinase therapy: a retrospective cohort analysis. *Leukemia*. junio de 2013;27(6):1310-5.
96. Aichberger KJ, Herndlhofer S, Schernthaner G-H, Schillinger M, Mitterbauer-Hohendanner G, Sillaber C, et al. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in CML. *Am J Hematol*. julio de 2011;86(7):533-9.
97. Le Coutre P, Rea D, Abruzzese E, Dombret H, Trawinska MM, Herndlhofer S, et al. Severe peripheral arterial disease during nilotinib therapy. *J Natl Cancer Inst*. 7 de septiembre de 2011;103(17):1347-8.
98. Dahlén T, Edgren G, Lambe M, Höglund M, Björkholm M, Sandin F, et al. Cardiovascular Events Associated With Use of Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2 de agosto de 2016;165(3):161.
99. Bocchia M, Galimberti S, Aprile L, Sicuranza A, Gozzini A, Santilli F, et al. Genetic predisposition and induced pro-inflammatory/pro-oxidative status may play a role in increased atherothrombotic events in nilotinib treated chronic myeloid leukemia patients. *Oncotarget*. 1 de noviembre de 2016;7(44):72311-21.
100. Gustafson D, Fish JE, Lipton JH, Aghel N. Mechanisms of Cardiovascular Toxicity of BCR-ABL1 Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myelogenous Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. febrero de 2020;15(1):20-30.

101. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boqué C, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol*. 10 de julio de 2016;34(20):2333-40.
102. Cortes JE, Jean Khoury H, Kantarjian H, Brümmendorf TH, Mauro MJ, Matczak E, et al. Long-term evaluation of cardiac and vascular toxicity in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemias treated with bosutinib. *Am J Hematol*. junio de 2016;91(6):606-16.
103. Cortes JE, Kantarjian HM, Mauro MJ, An F, Nick S, Leip E, et al. Long-term cardiac, vascular, hypertension, and effusion safety of bosutinib in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemia resistant or intolerant to prior therapy. *Eur J Haematol*. junio de 2021;106(6):808-20.
104. Agarwal M, Thareja N, Benjamin M, Akhondi A, Mitchell GD. Tyrosine Kinase Inhibitor-Induced Hypertension. *Curr Oncol Rep*. agosto de 2018;20(8):65.
105. Latifi Y, Moccetti F, Wu M, Xie A, Packwood W, Qi Y, et al. Thrombotic microangiopathy as a cause of cardiovascular toxicity from the BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitor ponatinib. *Blood*. 4 de abril de 2019;133(14):1597-606.
106. Huang X, Cortes J, Kantarjian H. Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Cancer*. 15 de junio de 2012;118(12):3123-7.
107. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, Donato N, Nicoll J, Paquette R, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 15 de junio de 2006;354(24):2531-41.
108. Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Podoltsev NA, Zeidan AM. Epidemiology of the classical myeloproliferative neoplasms: The four corners of an expansive and complex map. *Blood Reviews*. julio de 2020;42:100706.
109. Montani D, Bergot E, Günther S, Savale L, Bergeron A, Bourdin A, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation*. 1 de mayo de 2012;125(17):2128-37.
110. Sano M, Saotome M, Urushida T, Katoh H, Satoh H, Ohnishi K, et al. Pulmonary arterial hypertension caused by treatment with dasatinib for chronic myeloid leukemia -critical alert-. *Intern Med*. 2012;51(17):2337-40.
111. Mayer K, Gielen GH, Willinek W, Müller MC, Wolf D. Fatal progressive cerebral ischemia in CML under third-line treatment with ponatinib. *Leukemia*. abril de 2014;28(4):976-7.
112. Caocci G, Mulas O, Annunziata M, Luciano L, Bonifacio M, Orlandi EM, et al. Cardiovascular toxicity in patients with chronic myeloid leukemia treated with second-generation tyrosine kinase inhibitors in the real-life practice: Identification of risk factors and the role of prophylaxis. *Am J Hematol*. julio de 2018;93(7):E159-61.
113. Coutinho AD, Makenbaeva D, Farrelly E, Landsman-Blumberg PB, Lenihan D. Elevated Cardiovascular Disease Risk in Patients With Chronic Myelogenous Leukemia Seen in Community-based Oncology Practices in the United States. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. octubre de 2017;17(10):676-83.
114. Breccia M, Molica M, Zacheo I, Serrao A, Alimena G. Application of systematic coronary risk evaluation chart to identify chronic myeloid leukemia patients at risk of cardiovascular diseases during nilotinib treatment. *Ann Hematol*. marzo de 2015;94(3):393-7.
115. Rea D, Mirault T, Cluzeau T, Gautier J-F, Guilhot F, Dombret H, et al. Early onset hypercholesterolemia induced by the 2nd-generation tyrosine kinase inhibitor nilotinib in

- patients with chronic phase-chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. julio de 2014;99(7):1197-203.
116. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic Pulse Wave Velocity Improves Cardiovascular Event Prediction. *Journal of the American College of Cardiology*. febrero de 2014;63(7):636-46.
117. Mancia G, Zanchetti A. White-coat hypertension: misnomers, misconceptions and misunderstandings. What should we do next? *J Hypertens*. septiembre de 1996;14(9):1049-52.
118. López-Jiménez F, Cortés-Bergoderi M. Obesidad y corazón. *Rev Esp Cardiol*. 1 de febrero de 2011;64(2):140-9.
119. Rodríguez-Roca GC, Alonso-Moreno FJ, Barrios V, Llisterri JL, Lou S, Matalí A, et al. Características de la presión arterial en una población dislipémica española asistida en atención primaria. Estudio LIPICAP-PA. *Rev Esp Cardiol*. 1 de agosto de 2007;60(8):825-32.
120. Aghel N, Lipton JH, Atenafu EG, Kim DDH, Delgado DH. Cardiovascular Events After Exposure to Nilotinib in Chronic Myeloid Leukemia: Long-term Follow-up. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. diciembre de 2017;17(12):870-878.e1.

CAPÍTULO 9. ANEXOS

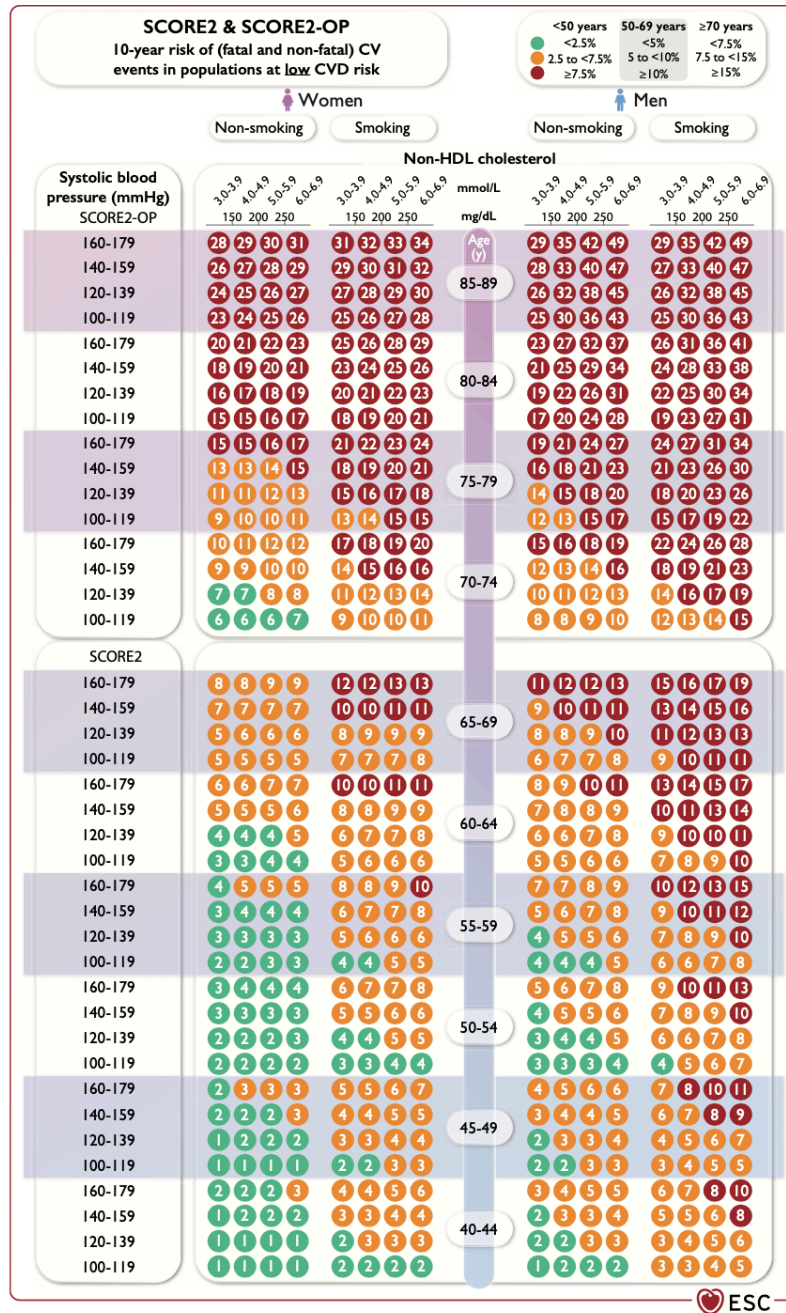
Anexo 1. Test de Edimburgo



Dolor en gemelos -> Claudicación vascular típica. Dolor solo en muslos o glúteos -> Claudicación vascular atípica

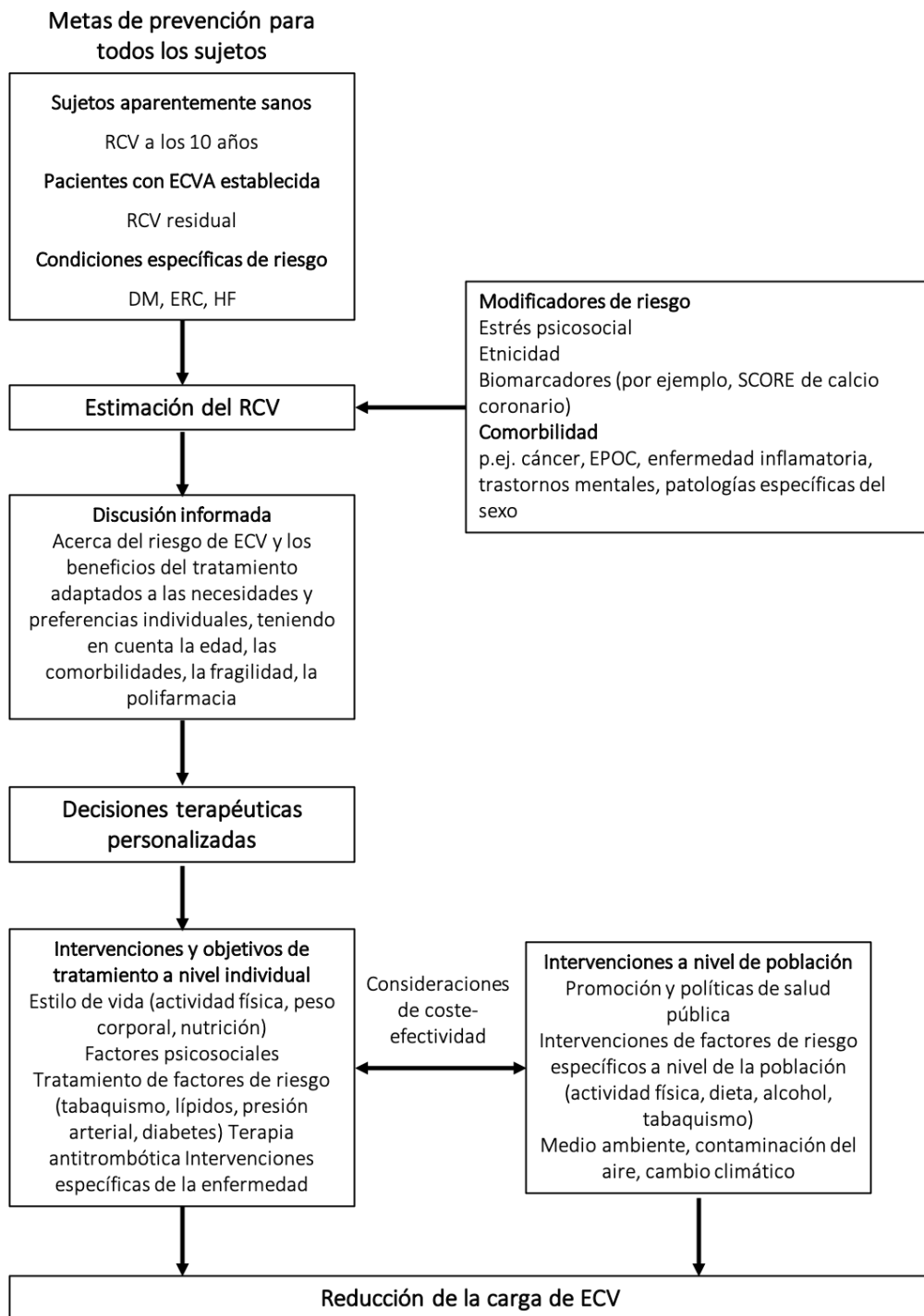
Anexo 1. Test de Edimburgo. Cribado clínico para el diagnóstico de claudicación vascular de miembros inferiores

Anexo 2. Tablas SCORE2 y SCORE2-OP



Anexo 2. Estimación sistemática del riesgo coronario 2 y Estimación sistemática del riesgo coronario 2 - Gráficos de riesgo de personas mayores de enfermedad cardiovascular mortal y no mortal (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular). ASCVD: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; CV: cardiovascular; CVD: enfermedad cardiovascular; PAS = presión arterial sistólica; HDL-C = colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; SCORE2 = Estimación sistemática del riesgo coronario 2; SCORE2-OP = Estimación sistemática del riesgo coronario 2-Personas mayores. Países de bajo riesgo: Bélgica, Dinamarca, Francia, Israel, Luxemburgo, Noruega, España, Suiza, Países Bajos y Reino Unido. Procedente de 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.

Anexo 3. Diagrama para la evaluación del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica



Anexo 3. Diagrama para la evaluación del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Adaptador de 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. DM: Diabetes mellitus. ECV: enfermedad cardiovascular. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ERC: enfermedad renal crónica. HF: Hipercolesterolemia familiar. RCV: riesgo cardiovascular.

Anexo 4. Hoja de información y consentimiento informado

INFORMACIÓN AL PACIENTE

Antes de proceder a la firma de este consentimiento informado, lea atentamente la información que a continuación se le facilita y realice las preguntas que considere oportunas.

TÍTULO DEL ESTUDIO: *“Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, aterosclerosis subclínica y lesión de órgano diana en los pacientes con leucemia mieloide crónica con tratamiento con inhibidores de la tirosin kinasa”*

Objetivo del objetivo

Conocer los mecanismos por los cuales los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) en tratamiento con inhibidores de la tirosin kinasa (ITK) presentan un mayor riesgo de presentar una enfermedad cardiovascular que la población general.

Descripción del estudio

El presente estudio pretende analizar la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) clásicos, enfermedad aterosclerótica subclínica y la prevalencia de lesión de órgano diana en pacientes con leucemia mieloide crónica en tratamiento con inhibidores de la tirosin kinasa.

Para ello se recogerá en su historia clínica los antecedentes personales y familiares, anamnesis y exploración física, así como realizarán pruebas complementarias efectuadas normalmente durante la valoración habitual en la consulta de Riesgo Vascular (analítica de sangre y orina, electrocardiograma, índice tobillo brazo). Para la valoración de la rigidez arterial (y, por tanto, de la arteriosclerosis) se le realizará una velocidad onda de pulso (VOP), una técnica similar a la medida de presión arterial con esfigmomanómetro.

Implicaciones para el paciente

- La participación es totalmente voluntaria.
- El paciente puede retirarse del estudio cuando así lo manifieste, sin dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Todos los datos de carácter personal obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán conforme a la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.
- La información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos de este estudio.
- Además de los derechos que ya conoce (acceso, modificación, oposición y cancelación de datos) ahora también puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar sus derechos, diríjase al investigador principal del estudio. Le recordamos que los datos no se pueden eliminar aunque deje de

participar en el ensayo para garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales y los requisitos de autorización de medicamentos. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la **Agencia de Protección de Datos** si no quedara satisfecho/a.

- Tanto el Centro como el Promotor son responsables respectivamente del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos en vigor. *Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no se incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a ninguna otra persona salvo a las autoridades sanitarias, cuando así lo requieran o en casos de urgencia médica. Los Comités de Ética de la Investigación, los representantes de la Autoridad Sanitaria en materia de inspección y el personal autorizado por el Promotor, únicamente podrán acceder para comprobar los datos personales, los procedimientos del estudio clínico y el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica (siempre manteniendo la confidencialidad de la información).*
- *El Investigador y el Promotor están obligados a conservar los datos recogidos para el estudio al menos hasta 25 años tras su finalización. Posteriormente, su información personal solo se conservará por el centro para el cuidado de su salud y por el promotor para otros fines de investigación científica si usted hubiera otorgado su consentimiento para ello, y si así lo permite la ley y requisitos éticos aplicables.*
- *Si realizáramos transferencia de sus datos codificados fuera de la UE a las entidades de nuestro grupo, a prestadores de servicios o a investigadores científicos que colaboren con nosotros, los datos del participante quedarán protegidos con salvaguardas tales como contratos u otros mecanismos por las autoridades de protección de datos. Si el participante quiere saber al respecto, puede contactar al Delegado de Protección de Datos del promotor.*

Riesgos de la investigación para el paciente

No se realizarán intervenciones más allá de las pruebas analíticas, la exploración física y los interrogatorios comunes a una consulta médica rutinaria. Las muestras biológicas a analizar en el presente estudio será una muestra de sangre en ayunas de aproximadamente 20cc y una muestra fresca de la primera orina de la mañana, que forman parte de su seguimiento habitual en la consulta de Riesgo Vascular. La medida de VOP no presenta ningún efecto secundario ni contraindicación.

Para participar en este estudio y que se pueda emplear la información expuesta anteriormente en esta investigación es necesaria su aprobación mediante firma del correspondiente consentimiento informado.

CONSENTIMIENTO POR ESCRITO DEL REPRESENTANTE

Título del estudio: *Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, aterosclerosis subclínica y lesión de órgano diana en los pacientes con leucemia mieloide crónica con tratamiento con inhibidores de la tirosin kinasa*

Yo, (nombre y apellidos), con
D.N.I. nº.....

en calidad de (relación con el participante)

de (nombre del participante)

He hablado con el investigador responsable del estudio.....
.....
.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio al profesional responsable del estudio

He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Y presto mi conformidad con que (nombre del participante)
..... **participe en**
este estudio.

Fecha

Firma del representante

Fecha

Firma del profesional responsable del estudio y D.N.I.

Anexo 5. Visto bueno del Comité de Ética Provincial de Granada

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD Y FAMILIAS

DICTAMEN ÚNICO EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA

D/D^{ña}: CRISTINA LUCIA DAVILA FAJARDO como secretario/a del CEIM/CEI Provincial de Granada

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor/investigador (No hay promotor/a asociado/a) para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: Evaluación de los factores de riesgo cardiovascular y de la enfermedad cardiovascular subclínica y sintomática de los pacientes con leucemia mieloide crónica de la provincia de Granada

Protocolo, Versión: 2
HIP, Versión: 1
CI, Versión:

Y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se ajusta a los principios éticos aplicables a este tipo de estudios.

La capacidad del/de la investigador/a y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Están justificados los riesgos y molestias previsibles para los participantes.

Que los aspectos económicos involucrados en el proyecto, no interfieren con respecto a los postulados éticos.


Y que este Comité considera, que dicho estudio puede ser realizado en los Centros de la Comunidad Autónoma de Andalucía que se relacionan, para lo cual corresponde a la Dirección del Centro correspondiente determinar si la capacidad y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Lo que firmo en Granada a 20/05/2019



D/D^{ña}: CRISTINA LUCIA DAVILA FAJARDO, como Secretario/a del CEIM/CEI Provincial de Granada

Código Seguro De Verificación:	5c07f325e14f4a852ee4d0047025daf9baaa41c7	Fecha	20/05/2019
Normativa	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.		
Firmado Por	Cristina Lucia Davila Fajardo		
Url De Verificación	https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldeetica/xhtml/ayuda/verificarFirmaDocumento.iface/code/5c07f325e14f4a852ee4d0047025daf9baaa41c7	Página	1/2



Roa-Chamorro R, Jaén-Águila F, Puerta-Puerta JM, Torres-Quintero L, González-Bustos P, Mediavilla-García JD. Arterial hypertension assessment in a population with chronic myeloid leukemia. *Sci Rep.* 2021 Jul 19;11(1):14637. doi: 10.1038/s41598-021-94127-2. PMID: 34282224; PMCID: PMC8289992.

www.nature.com/scientificreports

scientific reports

Check for updates

OPEN

Arterial hypertension assessment in a population with chronic myeloid leukemia

Ricardo Roa-Chamorro^{1✉}, Fernando Jaén-Águila¹, José Manuel Puerta-Puerta², Lucía Torres-Quintero³, Pablo González-Bustos¹ & Juan Diego Mediavilla-García¹

Treatment of chronic myeloid leukaemia (CML) is based on tyrosine kinase inhibitors (TKI), whose introduction in 2001 improved the survival rate after 5 years from 40 to 90%. The longevity increase has been accompanied by a higher incidence of cardiovascular events (CVE) that can be explained due to the sum of cardiovascular risk factors (CVRF) together with the secondary effects of the TKI. The effect of the TKI over the blood pressure control is still unknown. An observational cross-sectional study of patients with CML under treatment with TKI (imatinib, dasatinib and nilotinib) was conducted. Blood pressure was analyzed through sphygmomanometer and 24-h ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). A total of 73 patients were included, 57 treated with a single line of treatment. 32.9% of the total of individuals under this study showed uncontrolled blood pressure according to the ABPM. The factors related to uncontrolled BP were overweight, dyslipidemia, alcohol use, pulse wave velocity a high/very high cardiovascular risk. The subjects who received treatment with nilotinib did present worse control of their blood pressure in ABPM than those treated with imatinib and dasatinib ($p = 0.041$). This finding could indicate that an uncontrolled blood pressure is implied in the pro-inflammatory and pro-atherogenic mechanism underlying the development of the cardiovascular disease in those patients under treatment with nilotinib. The ABPM is a useful tool in the diagnosis and treatment of HT, being the reason why it should be included in the assessment of patients with CML whose HT diagnosis proves uncertain.

Chronic myeloid leukaemia (CML) is a myeloproliferative neoplasia caused by the clonal proliferation of a tyrosine kinase BCR-ABL-1. It was the first neoplasia treated successfully with the inhibitors of the tyrosine kinase (TKI), especially with imatinib¹. With this drug, survival after 5 years in patients newly diagnosed with CML increased from 40 to 90%, with a life expectancy similar to healthy controls paired to age². Second generation TKI, initially indicated for cases resistant to imatinib, showed subsequently an induction towards a quicker and deeper molecular response. For this reason, nilotinib and dasatinib were also indicated as first line treatment³⁻⁵. Bosutinib (second generation TKI) and ponatinib (third generation TKI) were introduced afterwards, being the latter designed specifically to be combined with BCR-ABL, having a very high potential to inhibit a wide range of mutations that confer resistance against other TKI (including the T315I)⁶.

The increase in survival rate in CML patients with TKI came associated with an increase in CVE. The risk of developing a CVE in patients with CML is determined by an aggregation of the classic CVRF and the secondary effects of the TKI⁷⁻¹⁰. In a recent study by Shallis et al., it was concluded that the average age in the diagnose of this population was 59 years¹¹. It has been observed in other studies^{12,13} that CVRF frequently coexist in this age range. Besides, the TKI have been related directly with the production of metabolic secondary effects (nilotinib and dyslipidemia), as well as the development of cardiovascular disease (ponatinib and peripheral arterial occlusive disease). All this has led current guidelines¹⁴ to recommend adapting the choice of TKI to the comorbidities of the patient¹⁵. It is therefore essential to know the CVRF and the total cardiovascular risk (CVR) of the subjects even before initiating the treatment.

Regarding hypertension (HT) as a CVRF in patients with CML, in the existing literature there only exists clear evidence regarding the use of ponatinib¹⁶, although there are few data about the prevalence of the CVRF^{12,13,17} in the different TKI. Uncontrolled HT can pose a higher risk of CVE. ABPM allows an accurate diagnose and

¹Vascular Risk Unit, Internal Medicine, Virgen de las Nieves Hospital, Granada, Spain. ²Hematology, Virgen de las Nieves Hospital, Granada, Spain. ³Cardiology, Virgen de las Nieves Hospital, Granada, Spain. ✉email: ricardoroa@gmail.com

classification of BP, as well as the diagnose of the white coat HT, masked HT and blood pressure pattern. Patients with masked HT present a higher incidence of target organ damage than those without hypertension.

Material and methods

Observational study of patients diagnosed with CML under active treatment with TKI corresponding to the University Hospital Virgen de las Nieves in Granada, Spain. Out of the 74 subjects diagnosed in the province, 73 accepted to participate in the study.

ITK's selection was made as follows: In elderly patients or patients with a short life expectancy, patients with many comorbidities or highly polymedicated, the first choice for TKI was imatinib. In young patients or those with high desires for future discontinuation, the first choice was a second generation TKI (2GTKI). The choice between a 2GTKI or another in first line was based on patient's comorbidities. The use of nilotinib was avoided in patients with established CV events or large CVRF. Dasatinib was avoid in patients with a history of pleural effusions or manifest fluid retention. To date, the use of bosutinib in the first line for CML in Spain is not authorized.

The patients were evaluated in a specific cardiovascular risk consultation, in which the cardiovascular history, blood and urine analysis, electrocardiogram, ankle-brachial index, pulse wave velocity and 24-h ABPM was analysed. The study was approved by the Ethical Committee of Investigation for the Province of Granada (Spain) (verification code 5c07f325e14f4a852ee4d0047025daf9baaa41c7). All patients signed the informed consent before participating in the project. All methods were performed in accordance with the relevant guidelines and regulation. The data collection was carried out between May 2018 and May 2019.

Blood pressure measurement in consultation was performed according to the recommendations of the European Society of Hypertension using a validated oscillometric blood pressure monitor (OMRON M3 IT—HEM-7131U-E)¹⁸. In order to carry out the ABPM, the oscillometric model SpaceLabs 90207 (SpaceLabs Inc., EEUU)¹⁹ was chosen. The normality values used were the latest recommended by the *ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension (2018)*²⁰. Uncontrolled blood pressure (in patients without clinical arterial hypertension and with arterial hypertension under treatment) was defined as ABPM $\geq 130/80$ mmHg. The ankle-brachial index was calculated through the Microlife WatchBP Office ABI system²¹, considering as pathological those quotients ≤ 0.9 . For the assessment of the arterial stiffness it was performed the indirect measurement of the pulse wave velocity (PWV), using the validated system Mobil-O-Graph²². The reference values were determined by normalised charts estimated according to age, height, weight and central blood pressure. Regarding the target organ damage, it was considered microalbuminuria if the ratio albumin/creatinine was higher than 30 mg/g in two measurements²³. The assessment of left ventricular hypertrophy was carried out following the electrocardiographic criteria of Sokolow-Lyon²⁴ and Cornell²⁵.

For the comparative analysis among TKI, patients who had treatment changes during the evolution of the disease were removed from the study, classifying the patients in a first group formed by subjects who had been treated with imatinib and dasatinib and a second group determined by those treated with nilotinib.

Ethics approval. This project was approved by the Provincial Ethics Committee of Granada, Spain.

Results

A population of 73 patients diagnosed with CML and under active treatment with TKI was analysed. 39 patients were treated in first line with imatinib 400 mg daily, 24 with nilotinib 300 mg twice daily and 10 with dasatinib 100 mg daily. 16 patients required a change to a second line of treatment (9 nilotinib 300 mg or 400 mg twice daily, 7 dasatinib) and one to a third line with dasatinib. Mean age was 56.47 ± 15.19 years. The average duration of the treatment was 74.04 ± 54 months. 46 of the subjects were male (63.01%). The complete description of the cardiovascular risk factors appears in Table 1. The parameters refer to patients under TKI treatment. A total of 47.9% of the patients were hypertensive, with an average Systolic Blood Pressure (SBP) of 137.44 ± 19.92 mmHg and Diastolic (DBP) of 81.15 ± 10.09 . All patients except one underwent 24-h ABPM. 32.9% of this total population presented hypertension in ABPM: 83.6% of them with dipper pattern, 13.7% with non-dipper pattern and 1.4% with riser pattern; 17.8% with white coat HT and 6.8% with masked HT. Out of the total of previously diagnosed hypertension, 71.4% of the subjects presented BP $> 130/80$ mmHg in ABPM.

The factors related to hypertension according to ABPM were analysed. In the group with arterial hypertension in ABPM there existed significant differences regarding age, overweight, dyslipidemia, pulse wave velocity, established cardiovascular disease and high/very high cardiovascular risk. No relationship was observed between TKI and HT, although it was identified a statistical trend with nilotinib (Table 2).

A multivariate analysis was carried out, considering those variables with a $p < 0.20$. The variables which had influence over ABPM $\geq 130/80$ mmHg were overweight, dyslipidemia, alcohol use, high pulse wave velocity and high cardiovascular risk (Table 3).

For a deeper analysis of the factors related to blood pressure control and TKI, it was decided to only include those patients who had received a single drug during their oncological history. Out of the 73 initial patients, the sample was reduced to 57: imatinib 26 (45.6%), nilotinib 22 (38.6%) and dasatinib 9 (15.8%). They were divided into two groups: a first group with patients who had been treated with imatinib and dasatinib²⁶ (61.40%) and a second one with patients who had received nilotinib²¹ (38.60%). The average duration of the treatment was 85.31 ± 56.58 months in the first group and 42.73 ± 33.66 months in the second. Most of the patients developed hypertension after starting treatment (69.2%). Specifically, by treatment groups, 53.85% of the patients in the imatinib + dasatinib treatment group developed hypertension after the initiation of TKI treatment, while in the nilotinib group, the number increased to 84.62% of the patients. There were no statistically significant differences between the onset of TKI and the development of hypertension between the two groups, although there was a statistical trend. 96.15% of hypertensive patients were taking antihypertensive drugs. The mean number of drugs

Item	Prevalence (%)
Sex (men)	46 (63.01%)
Age	56.07 ± 15.19
Overweight	37 (50.68%)
Obesity	19 (26.03%)
Hypertension	35 (47.95%)
Diabetes mellitus	13 (17.33%)
Dyslipidemia	40 (40.79%)
Smoking	16 (21.92%)
Alcohol	11 (15.07%)
Chronic kidney disease (GF CKD-EPI < 60 ml/min)	14 (19.18%)
Ischemic stroke	3 (4.10%)
Ischemic heart disease	3 (4.10%)
Peripheral arterial disease	6 (8.22%)
Cardiovascular disease	11 (11.07%)

Table 1. Prevalence of CVRF and cardiovascular disease in the population under treatment with TKI. Prevalence of CVRF and cardiovascular disease in subjects analyzed with CML and treatment with TKI. CVRF Cardiovascular risk factors, GF CKD-EPI Glomerular filtration Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

	Controlled 48 (66.7)	Uncontrolled 24 (33.3)	p
Sex (men)	30 (62.5)	16 (66.7)	0.729
Age (mean ± sd)	54.0 ± 15.5	62.4 ± 12.5	0.024
BMI (Me[IQR])	26.7 [24.5–30.7]	28.4 [26.6–30.1]	0.070
Overweight	20 (41.7)	17 (70.8)	0.020
Obesity	12 (25)	6 (25)	1
Diabetes mellitus	8 (16.7)	5 (20.8)	0.749
Dyslipidemia	20 (41.7)	19 (79.2)	0.003
Smoking	9 (18.8)	7 (29.2)	0.316
Alcohol	5 (10.4)	6 (25)	0.163
Family story CVRF	22 (45.8)	10 (41.7)	0.737
LVH	2 (4.2)	4 (16.7)	0.091
Microalbuminuria	8 (16.7)	6 (25)	0.529
Pathological PWV	8 (16.7)	13 (56.5)	0.001
ABI < 0.9	13 (27.1)	7 (30.4)	0.769
Chronic kidney disease (GF CKD-EPI < 60 ml/min)	7 (14.6)	7 (29.2)	0.206
Ischemic stroke	1 (2.1)	2 (8.3)	0.256
Ischemic heart disease	2 (4.2)	1 (4.2)	1
Peripheral arterial disease	2 (4.2)	4 (16.7)	0.091
Cardiovascular disease	4 (8.3)	7 (29.2)	0.034
CV risk			0.031
Low	29 (60.4)	7 (29.2)	
Intermediate	8 (16.7)	5 (20.8)	
High/very high	11 (22.9)	12 (50)	
Imatinib	26 (54.2)	12 (50)	0.738
Nilotinib	18 (37.5)	14 (58.3)	0.094
Dasatinib	13 (27.1)	5 (20.8)	0.564

Table 2. Comparison of CVRF, target organ damage and cardiovascular disease between subjects with controlled and uncontrolled blood pressure according ABPM. Values highlighted in bold underline statistically significant results. Prevalence of CVRF, target organ injury, and cardiovascular disease in the group with controlled blood pressure control and uncontrolled blood pressure. ABI ankle-brachial index, ABPM Ambulatory blood pressure monitoring, BMI body mass index, CV cardiovascular, CVRF cardiovascular risk factor, GF CKD-EPI Glomerular filtration Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, LVH Left ventricular hypertrophy, PWV pulse wave velocity.

	OR	CI 95% to OR		Sig.
		Lower	Higher	
Overweight	7.343	1.491	36.157	0.14
Dyslipidemia	5.693	1.295	25.017	0.021
Alcohol	6.300	1.015	39.121	0.048
Pathological PWV	10.517	2.252	49.124	0.003
Intermediate CV risk	4.536	0.607	33.864	0.140
High CV risk	5.978	1.100	32.491	0.048

Table 3. Multivariate analysis: factors related to uncontrolled blood pressure according ABPM. Values highlighted in bold underline statistically significant results. Multivariate analysis of the factors related to uncontrolled blood pressure. *ABPM* ambulatory blood pressure monitoring, *CV* cardiovascular, *OR* odds ratio, *Sig* signification, *PWV* pulse wave velocity.

	Hypertension patients 26 (%)	Imatinib + dasatinib group 13 (%)	Nilotinib group 13 (%)	p
ACE inhibitors/ARBs	19 (73.07%)	8 (61.54)	11 (84.62)	0.378
Beta-blockers	7 (26.92%)	5 (38.46)	2 (15.38)	0.378
Calcium antagonists	7 (26.92%)	3 (23.08)	4 (30.77)	1
Diuretics	6 (23.07%)	3 (23.08)	3 (23.08)	1

Table 4. Pharmacological therapy for hypertension. Antihypertensive drugs used in patients with HT. They are distinguished by TKI groups (imatinib + dasatinib vs. nilotinib). *ACE* angiotensin-converting enzyme, *ARB* angiotensin receptor blocker.

was 1.35 ± 0.98 drugs per patient. Table 4 shows the distribution by antihypertensive pharmacological groups. No statistically significant differences were found between the number and class of antihypertensive drugs and treatment groups according to TKI. The mean values of clinical blood pressure and 24-h ABPM are gathered in Table 5. Statistically significant differences were found between the values of clinical diastolic blood pressure ($p=0.038$), systolic blood pressure in the 24 h period ($p=0.017$) and systolic blood pressure in the daytime period ($p=0.022$). It was observed that 45.5% of the patients in treatment exclusively with nilotinib showed hypertension in ABPM (values $\geq 130/80$ mmHg) against a 20% of those treated with imatinib/dasatinib, with significant statistical differences ($p=0.041$) (Table 6).

Discussion

With the development of the different generations of tyrosine kinase inhibitors, CML has entirely changed its prognosis, evolving from a fatal disease in a few months to a chronic pathology, with a life expectancy similar to that of the general population²⁷. The increase in survival rate has been accompanied by a higher incidence of cardiovascular disease, produced by the presence of CVRF and cardiometabolic toxic effects of the very TKI. The cardiovascular toxic effects produced by the TKI can be explained due to the fact that the inhibition of the tyrosine kinase BCR-ABL1 is not selective, thus being able to also affect other kinases, including those which act on the vascular biology¹⁰, such as the receptors of the vascular endothelial growth factor (VEGF) 1 to 3, TIE-2, receptors A and B derived from platelet growth (PDGFRA α/β) and fibroblast growth factor receptors (FGFR) 1 to 4²⁸.

Knowledge of the TKI cardiovascular profile is paramount in order to attain the most favourable treatment for these patients. Imatinib presents a favourable metabolic and vascular profile. Although at the beginning of its development it was suggested that it could cause cardiomyopathy, this suspicion was never confirmed afterwards. It has been observed a lower incidence of CVD with imatinib compared to nilotinib⁸. Dasatinib presents a non-haematological safety profile similar to imatinib, except for the development of pleural effusion²⁹. There are contradictory data regarding the production of pulmonary hypertension^{30,31}. Nilotinib has been related to the development of dyslipidemia, coronary disease, cerebrovascular disease and peripheral arterial occlusive disease. It has not been related to thromboembolic disease^{7,32}. No cardiovascular complications with bosutinib have been described. Ponatinib is related to the apparition of hypertension, venous thromboembolic and arterial disease, which can rapidly develop after exposure to the drug^{26,33}.

Regarding HT as a cardiovascular risk factor in patients with CML, it has only been clearly related to the use of ponatinib¹⁶. It has been described that ponatinib inhibits VEGFR, therefore producing a decrease of the angiogenesis, vascular rarefaction, lower production of nitric oxide and an increase in endothelin. No increase of HT incidence has been described in patients treated with imatinib, dasatinib or nilotinib.

As per our study, the population included has a mean age and male sex prevalence similar to that described in other series of patients with CML^{11,12}. In Spain, the prevalence of HT in the adult population fluctuates between 33.3% and 42.6%³⁴, 13.8% of diabetes mellitus³⁵, 50.5% dyslipidemia³⁶, 39.3% overweight and 21.6% obesity³⁷. The percentage of patients with high blood pressure and overweight in our population is higher than the national average, with similar results with respect to the rest of CVRF.

	Imatinib ¹⁵	Dasatinib ⁹	Imatinib + dasatinib ¹⁶	Nilotinib ²¹	(Imatinib + dasatinib vs nilotinib) p
Clinical blood pressure					
sBP	133.08 ± 19.82	133.44 ± 15.53	133.17 ± 18.59	138.59 ± 14.81	0.253
dBP	76.58 ± 8.38	80.44 ± 6.77	77.57 ± 8.09	82.36 ± 8.56	0.038
HR	73.50 ± 10.79	73.89 ± 11.40	73.60 ± 10.78	75.23 ± 13.42	0.616
ABPM 24 h					
24 h					
sBP	118.92 ± 9.62	120.33 ± 10.15	119.29 ± 9.62	129.00 ± 16.27	0.017
dBP	69.23 ± 6.78	72.44 ± 5	70.06 ± 6.46	73.45 ± 9.93	0.163
HR	69.46 ± 9.14	72.56 ± 9.36	70.26 ± 9.16	71.50 ± 12.24	0.664
Diurnal					
sBP	122.31 ± 10.11	125.00 ± 10.67	123.00 ± 10.17	132.41 ± 16.49	0.022
dBP	71.58 ± 7.54	76.11 ± 5.67	72.74 ± 7.31	76.82 ± 10.87	0.130
HR	71.54 ± 10.18	73.78 ± 9.13	72.11 ± 9.84	72.23 ± 10.13	0.967
Nocturnal					
sBP	111.23 ± 10.60	108.56 ± 10.38	110.54 ± 10.46	116.82 ± 16.55	0.084
dBP	62.58 ± 6.72	63.78 ± 4.78	62.89 ± 6.23	65.59 ± 8.83	0.181
HR	64.19 ± 8	68 ± 9.90	65.17 ± 8.54	65.64 ± 9.90	0.851
Dominant ABPM pattern (%)	Dipper (84%)	Dipper (100%)	Dipper (88.57%)	Dipper (90.90%)	0.617

Table 5. Mean 24-h ABPM and clinical blood pressure values in the imatinib, dasatinib and nilotinib groups. Values highlighted in bold underline statistically significant results. Mean 24-h ABPM and clinical blood pressure values are observed for groups of patients. Only the data of patients who have been with a single antineoplastic were collected. The ABPM values are collected referring to the mean blood pressure values during 24 h, the mean values in the daytime period and the mean values in the night period. Data are compared between the imatinib + dasatinib and nilotinib treatment groups. *ABPM* ambulatory blood pressure monitoring, *CML* chronic myeloid leukemia, *dBP* diastolic blood pressure, *HR* heart rate, *sBP* systolic blood pressure, *TKI* tyrosin kinase inhibitors.

Arterial hypertension	
Imatinib	p = 0.743
Dasatinib	p = 0.732
Nilotinib	p = 0.305
Imatinib/dasatinib vs. nilotinib	p = 0.105
White coat hypertension	
Imatinib	p = 0.973
Dasatinib	p = 0.073
Nilotinib	p = 0.940
Imatinib/dasatinib vs. nilotinib	p = 1
Masked hypertension	
Imatinib	p = 0.363
Dasatinib	p = 1
Nilotinib	p = 1
Imatinib/dasatinib vs. nilotinib	p = 1
Uncontrolled blood pressure	
Imatinib	p = 0.738
Dasatinib	p = 0.564
Nilotinib	p = 0.094
Imatinib/dasatinib vs. nilotinib	p = 0.041

Table 6. Relationship between hypertension, white coat hypertension, masked hypertension, and uncontrolled blood pressure with the various TKI. Values highlighted in bold underline statistically significant results. Comparative analysis of hypertension, white coat hypertension, masked hypertension, and uncontrolled blood pressure with the groups of patients analyzed (imatinib, dasatinib, nilotinib, imatinib + dasatinib).

Regarding the factors associated to hypertension in ABPM, they are similar to those of the general population^{38–40}, being statistically significant the results for age (uncontrolled blood pressure patients are significantly older), overweight (although not obesity), dyslipidemia, alcohol use, pulse wave velocity (whose result increases directly with age and blood pressure values) and established cardiovascular disease. Besides, patients with uncontrolled blood pressure had a higher cardiovascular risk. The long-term analysis of the ENESTnd (Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials-Newly Diagnosed Patients) study revealed that the CVR calculation according to the Framingham Risk Score predicted the development of CVE during treatment with nilotinib^{41,42}. These data, together with the results of our study, would make us carry out a stricter monitoring and tighter control of the CVRF in those patients with worse blood pressure control.

Regarding the analysis in order to evaluate the relationship between arterial hypertension in ABPM and TKI, it was decided to remove the patients who had been treated with two or more types of TKI during the evolution of the illness. Out of the 73 initial patients, the sample was reduced to 57. Most patients developed hypertension after initiating treatment with TKI (69.2%). Although there were no significant differences between the two groups, there was a trend in the nilotinib group. There were no differences between the number and class of antihypertensive drugs in the two groups. The statistical analysis showed a trend towards relevance in the prevalence of hypertension and ABPM (BP \geq 130/80 mmHg) in those patients under treatment with nilotinib compared to those who were not. Statistically significant differences were found between the values of clinical diastolic blood pressure, systolic blood pressure in the 24 h period and systolic blood pressure in the daytime period. Patients in treatment with nilotinib presented worse blood pressure control in ABPM than the patients in the group with imatinib/dasatinib, showing a higher incidence of cardiovascular events.

Nilotinib produces dyslipidemia in 50% of the subjects treated, besides potentially generating ischemic cardiopathy and cerebrovascular disease. However, the mechanism through which nilotinib produces CVE is not well known. It has been observed that the patients treated with nilotinib present a higher inflammatory state than the patients treated with imatinib and dasatinib, due to an increased level of low density lipoproteins (c-LDL), which could lead to a pro-oxidative and pro-inflammatory state⁴³ with higher levels of inflammatory cytokines, TNF- α and IL-6, as well as an increase in expression of proatherogenic endothelial adhesion molecules (E-selectin, VCAM-1 ICAM-1), which could contribute to the atherosclerotic process. The results of our study, in which patients treated with nilotinib presented a worse control of blood pressure in comparison with those treated with imatinib and dasatinib, make us consider the hypothesis that hypertension could also be involved in the development of the atherosclerotic mechanism affecting those patients treated with nilotinib⁴⁴.

We are aware of the limitations of our work since it consists of an observational uncontrolled study. Besides, we are dealing with a rare disease, which determines the small size of the sample. Nevertheless, this is a pioneering study in the field of cardiovascular risk in CML, and we believe that it serves as a reference for further studies.

Conclusions

As far as we know, this is the first study analysing clinical BP and 24-h ABPM in patients with CML treated with TKI. It has been observed that our population presents a higher prevalence of HT than the national average of the general population. Besides, those patients treated with nilotinib showed a higher percentage of patients with uncontrolled blood pressure than the group with imatinib and dasatinib. This leads us to consider the hypothesis that uncontrolled hypertension could be involved in the pro-atherogenic mechanism of nilotinib underlying the development of cardiovascular disease in those patients. 24-h ABPM has proved useful in order to improve the diagnose and treatment of HT in patients under TKI, especially for those treated with nilotinib and ponatinib. It can also help clarifying the pro-atherogenic mechanisms of the TKI.

Data availability

All data collected are available upon request to the corresponding author.

Received: 19 April 2021; Accepted: 6 July 2021

Published online: 19 July 2021

References

1. Druker, B. J. *et al.* Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* **344**, 1031–1037 (2001).
2. Druker, B. J. *et al.* Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* **355**, 2408–2417 (2006).
3. Larson, R. A. *et al.* Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia* **26**, 2197–2203 (2012).
4. Jabbour, E. *et al.* Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* **123**, 494–500 (2014).
5. Cortes, J. E. *et al.* Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: Results from the BELA trial. *J. Clin. Oncol.* **30**, 3486–3492 (2012).
6. Cortes, J. E. *et al.* Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N. Engl. J. Med.* **367**, 2075–2088 (2012).
7. Valent, P. *et al.* Risk factors and mechanisms contributing to TKI-induced vascular events in patients with CML. *Leuk. Res.* **59**, 47–54 (2017).
8. Kim, T. D. *et al.* Peripheral artery occlusive disease in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or imatinib. *Leukemia* **27**(6), 1316–1321 (2013).
9. Cortes, J. E. *et al.* Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: Final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood* **132**, 393 (2018).
10. Moslehi, J. J. & Deininger, M. Tyrosine kinase inhibitor-associated cardiovascular toxicity in chronic myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* **33**(35), 4210–4218 (2015).

11. Shallis, R. M. *et al.* Epidemiology of the classical myeloproliferative neoplasms. The four corners of an expansive and complex map. *Blood Rev.* **42**, 100706 (2020).
12. Caocci, G. *et al.* Cardiovascular toxicity in patients with chronic myeloid leukemia treated with second-generation tyrosine kinase inhibitors in the real-life practice: Identification of risk factors and the role of prophylaxis. *Am. J. Hematol.* **93**(7), E159–E161 (2018).
13. Breccia, M., Molica, M., Zacheo, I., Serrao, A. & Alimena, G. Application of systematic coronary risk evaluation chart to identify chronic myeloid. *Ann. Hematol.* **94**(3), 393–397 (2015).
14. National Comprehensive Cancer Network. Chronic myeloid leukemia. V.1. 2017, Fort Washington, PA. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf (Accessed 4 January 2017).
15. Cortes, J. & Hochhaus, A. How does one decide which tyrosine kinase inhibitor to use for the initial treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia? *J. Clin. Oncol.* **5**, 567–568 (2017).
16. Sevin, A., Chen, A. & Atkinson, B. Tyrosine Kinase Inhibitor-Induced Hypertension. *J. Oncol. Pharm. Pract.* **19**(3), 257–260 (2013).
17. Coutinho, A. D., Makenbaeva, D., Farrelly, E., Landsman-Blumberg, P. B. & Lenihan, D. Elevated cardiovascular disease risk in patients with chronic myelogenous leukemia seen in community-based oncology practices in the United States. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* **17**(10), 676–683 (2017).
18. Takahashi, H., Yoshika, M. & Yokoi, T. Validation of home blood pressure-monitoring devices, Omron HEM-1020 and Omron i-Q132 (HEM-1010-E), according to the European Society of Hypertension International Protocol. *Blood Press. Monit.* **16**(4), 203–207 (2011).
19. Groppelli, A., Omboni, S., Parati, G. & Mancia, G. Evaluation of noninvasive blood pressure monitoring devices Spacelabs 90202 and 90207 versus resting and ambulatory 24-hour intra-arterial blood pressure. *Hypertension* **20**(2), 227–232 (1992).
20. Williams, B. *et al.* 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* **39**(33), 3021–3104 (2018).
21. Kollias, A., Xilomenos, A., Protogerou, A., Dimakakos, E. & Stergiou, G. S. Automated determination of the ankle-brachial index using an oscillometric blood pressure monitor: Validation vs. Doppler measurement and cardiovascular risk factor profile. *Hypertens. Res.* **34**(7), 825–830 (2011).
22. Weiss, W. *et al.* Oscillometric estimation of central blood pressure: Validation of the Mobil-O-Graph in comparison with the SphygmoCor device. *Blood Press. Monit.* **17**(3), 128–131 (2012).
23. Winocour, P. H. Microalbuminuria. *Br. Med. J.* **304**, 1196–1197 (1992).
24. Sokolow, M. & Lyon, T. Ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Am. Heart J.* **37**, 161–186 (1949).
25. Casale, P. N., Devereux, R. B., Alonso, D. R., Campo, E. & Kligfield, P. Improved sex-specific criteria of left ventricular hypertrophy for clinical and computer interpretation of electrocardiograms: Validation with autopsy findings. *Circulation* **75**, 565–572 (1987).
26. Lipton, J. H. *et al.* Ponatinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukaemia: An international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **17**(5), 612–621 (2016).
27. Huang, X., Cortes, J. & Kantarjian, H. Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Cancer* **118**, 3123–3127 (2012).
28. Uidehaag, J. C. *et al.* Comparison of the cancer gene targeting and biochemical selectivities of all targeted kinase inhibitors approved for clinical use. *PLoS ONE* **9**, e92146 (2014).
29. Talpaz, M. *et al.* Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N. Engl. J. Med.* **354**, 2531–2541 (2006).
30. Montani, D. *et al.* Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* **125**(17), 2128–2137 (2012).
31. Sano, M. *et al.* Pulmonary arterial hypertension caused by treatment with dasatinib for chronic myeloid leukemia—Critical alert. *Intern. Med.* **51**(17), 2337–2340 (2012).
32. Chai-Adisakospha, C., Lam, W. & Hillis, C. Major arterial events in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: A meta-analysis. *Leuk. Lymphoma* **57**(6), 1300–1310 (2016).
33. Mayer, K., Gielen, G. H., Willinek, W., Müller, M. C. & Wolf, D. Fatal progressive cerebral ischemia in CML under third-line treatment with ponatinib. *Leukemia* **28**(4), 976–977 (2014).
34. Menéndez, E. *et al.* Prevalencia, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Diabetes. *Rev. Esp. Cardiol.* **69**, 572–578 (2016).
35. Soriguer, F. *et al.* Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Diabetes Study. *Diabetologia* **55**(1), 88–93 (2012).
36. Guallar-Castillon, P. *et al.* Magnitud y manejo de la hipercolesterolemia en la población adulta de España, 2008–2010: el estudio ENRICA. *Rev. Esp. Cardiol.* **65**, 551–558 (2012).
37. Aranceta-Bartrina, J., Pérez-Rodrigo, C., Alberdi-Aresti, G., Ramos-Carrera, N. & Lázaro-Masedo, S. Prevalence of general obesity and abdominal obesity in the Spanish adult population (aged 25–64 years) 2014–2015: The ENPE study. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)* **69**(6), 579–587 (2016).
38. López-Jiménez, F. & Cortés-Bergoderi, M. Obesidad y corazón. *Rev. Esp. Cardiol.* **64**, 140–149 (2011).
39. Journath, G., Hellénus, M. L., Petersson, U., Theobald, H. & Nilsson, P. M. Sex differences in risk factor control of treated hypertensives: A national primary healthcare-based study in Sweden. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* **15**, 258–262 (2008).
40. Rodríguez-Roca, G. C. *et al.* Características de la presión arterial en una población dislipémica española asistida en atención primaria. *Estudio LIPICAPPA. Rev. Esp. Cardiol.* **60**, 825–832 (2007).
41. Hochhaus, A. *et al.* Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia* **30**(5), 1044–1054 (2016).
42. Aghel, N., Lipton, J. H., Atenafu, E. G., Kim, D. D. H. & Delgado, D. H. Cardiovascular events after exposure to nilotinib in chronic myeloid leukemia: Long-term follow-up. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* **17**(12), 870–878 (2017).
43. Bocchia, M. *et al.* Genetic predisposition and induced pro-inflammatory/pro-oxidative status may play a role in increased atherothrombotic events in nilotinib treated chronic myeloid leukemia patients. *Oncotarget* **7**(44), 72311–72321 (2016).
44. Gustafson, D., Fish, J. E., Lipton, J. G. & Angel, N. Mechanism of cardiovascular toxicity of BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors in chronic myelogenous leukemia. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* **15**(1), 20–30 (2020).

Author contributions

All the authors contributed equally.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Correspondence and requests for materials should be addressed to R.R.-C.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2021

CAPÍTULO 10. AGRADECIMIENTOS

Quiero empezar agradeciendo a todos los pacientes que aceptaron participar en este estudio, ya que sin su desinteresada colaboración todo esto hubiera sido imposible. Al Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, al Servicio de Medicina Interna, al Servicio de Hematología y al Servicio de Cirugía Vascul ar por toda la ayuda y soporte para poder realizar este estudio. A la Unidad de Riesgo Vascul ar, cuyos miembros considero amigos. A Pablo González, apoyo incondicional. A José Manuel Puerta, con el que trabajar codo con codo ha sido un placer y tanto me ha enseñado. A Fernando Jaén, amigo e inspiración profesional. A Juan Diego Mediavilla, por haber confiado en mí para tratar a sus pacientes. Y a Lucía, por ser mi eterna compañera.

