

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN MEDICINA



**PREVALENCIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES
SECUNDARIOS AL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA
TIROSIN KINASA DE BRUTON**

Nombre del Tutor clínico: Rosalía Cadenas Chamorro

Nombre del Tutor metodológico: Ignacio Miguel Pardillo Gil

Servicio: Cardiología

Nombre del Alumno: Ingrid Engel Guerrero

Hospital: Hospital Universitario Infanta Sofia

Agradecimientos

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han formado parte de este camino y que han hecho posible la realización tanto de este trabajo como de todo el que he realizado durante estos seis años.

A mi madre, por su amor incondicional, su fortaleza y su ejemplo constante de dedicación y esfuerzo. Gracias por ser mi apoyo, por estar siempre a mi lado y por ayudarme a superarme cada día.

A mis abuelos que, aunque no estén presentes, lo siguen estando de una manera diferente, por todo lo que me transmitieron y el legado emocional que dejaron. Este logro también les pertenece.

A Mayte y Rocío, por creer siempre en mí y por acompañarme con tanto cariño a lo largo de esta etapa. Vuestra amistad ha sido una fuente de apoyo y motivación.

A Miguel, por aparecer y empezar a caminar conmigo, por su apoyo incondicional, por no permitirme dudar y hacerme sentirme capaz siempre.

Y a todos los profesores que me han formado durante estos años de carrera, por compartir sus conocimientos, su vocación y por haber contribuido a construir la médico que aspiro a ser. Gracias por dejar huella.

A todos, gracias de corazón.

ÍNDICE

1.	<i>RESUMEN Y PALABRAS CLAVE</i>	4
2.	<i>ABSTRACT AND KEY WORDS</i>	5
3.	<i>INTRODUCCIÓN</i>	6
4.	<i>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</i>	8
5.	<i>METODOLOGÍA</i>	9
5.1.	DISEÑO DEL ESTUDIO	9
5.2.	ÁMBITO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO	9
5.3.	SELECCIÓN Y DEFINICIÓN DE VARIABLES	10
5.4.	RECOGIDA DE DATOS	11
5.5.	PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	11
6.	<i>ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES</i>	12
7.	<i>RESULTADOS</i>	13
8.	<i>DISCUSIÓN</i>	17
9.	<i>CONCLUSIONES</i>	19
10.	<i>BIBLIOGRAFÍA</i>	20
11.	<i>ANEXOS</i>	22

1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Introducción y Objetivo: El tratamiento con inhibidores de la Tirosin kinasa de Bruton (BTKi) ha supuesto un avance en el manejo de neoplasias hematológicas, aunque se ha asociado con un aumento en la incidencia de eventos cardiovasculares, especialmente fibrilación auricular (FA). Este estudio tuvo como objetivo principal describir la prevalencia de FA y otros eventos cardiovasculares en pacientes tratados con BTKi.

Metodología: Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y de corte transversal. Se incluyeron pacientes mayores de 16 años tratados con BTKi entre 2018 y 2024 en el Hospital Universitario Infanta Sofía. La variable principal fue la aparición de FA. Se recogieron datos clínicos y demográficos de las historias clínicas de forma anonimizada. El análisis fue descriptivo y analítico, empleando pruebas no paramétricas.

Resultados: Se incluyeron 30 pacientes. La prevalencia de FA fue del 20%. La mediana de edad fue de 76,5 años (P25: 67,8; P75: 79,8). El 66,7% de los casos de FA se produjeron en pacientes tratados con ibrutinib, el 33,3% con zanubrutinib y ninguno con acalabrutinib. Además, el 23,3% de los pacientes presentó otros eventos cardiovasculares distintos a la FA.

Conclusiones: El tratamiento con BTKi se asocia a una prevalencia relevante de FA y otros eventos cardiovasculares. Estos hallazgos subrayan la importancia de una monitorización estrecha del riesgo cardiovascular en pacientes tratados con estos fármacos.

Palabras clave: Inhibidores de la tirosina Kinasa de Bruton, Fibrilación auricular, Enfermedades cardiovasculares.

2. ABSTRACT AND KEY WORDS

Introduction and Objective: Bruton's tyrosine kinase inhibitors (BTKi) have improved the treatment of hematologic malignancies, but they have also been associated with an increased incidence of cardiovascular events, particularly atrial fibrillation (AF). The main objective of this study was to describe the prevalence of AF and other cardiovascular complications in patients treated with BTKi.

Methodology: An observational, descriptive, and retrospective cross-sectional study was conducted. Patients over 16 years old treated with BTKi between 2018 and 2024 at the Infanta Sofia University Hospital were included. The primary variable was the occurrence of AF. Clinical and demographic data were collected anonymously from medical records. A descriptive and analytical statistical analysis was performed using non-parametric tests.

Results: A total of 30 patients were included. The prevalence of AF was 20%. The median age was 76.5 years (P25: 67.8; P75: 79.8). Among patients who developed AF, 66.7% were receiving ibrutinib, 33.3% zanubrutinib, and none acalabrutinib. In addition, 23.3% of patients developed cardiovascular events other than AF.

Conclusions: BTKi therapy is associated with a significant prevalence of AF and other cardiovascular events. These findings highlight the importance of close cardiovascular monitoring in patients receiving these treatments.

Keywords: Bruton's tyrosine kinase inhibitors, Atrial fibrillation, cardiovascular diseases.

3. INTRODUCCIÓN

Los receptores de células B (BCR) son proteínas ubicadas en la superficie de los linfocitos B, un tipo de glóbulo blanco¹. Estas proteínas, también conocidas como inmunoglobulinas de superficie o anticuerpos de membrana, desempeñan un papel crucial en la respuesta inmunológica del cuerpo². Su función principal consiste en reconocer y unirse a moléculas específicas llamadas antígenos, que pueden ser parte de bacterias, virus u otras sustancias extrañas^{1,2}. Esta capacidad de reconocimiento permite al sistema inmune adaptarse y combatir una amplia gama de amenazas².

Estos BCR pueden volverse cancerosos en el contexto de trastornos hematológicos, como en el caso de la Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) y el Linfoma del Manto (MCL)⁷. Estos trastornos están involucrados en la proliferación descontrolada de células B^{7,8}. Esta transformación maligna puede ocurrir debido a cambios genéticos (mutaciones) en las células B que afectan por consiguiente a la regulación normal de su crecimiento y supervivencia dando como resultado la formación de células cancerosas contribuyendo al desarrollo de leucemia o linfoma⁶.

La proteína Tirosin Kinasa de Bruton (BTK), que fue descrita en el año 1993, es una proteína intracitoplasmática que pertenece a la familia de las TEC-quinasa y que constituye un elemento esencial para el desarrollo de la vía de señalización a través del BCR³.

Por lo tanto, los BTKi constituyen un tipo de inhibidor enzimático que bloquea de una manera específica la actividad que conduce al crecimiento de las células B, provocando por consiguiente la muerte final de las células B malignas cancerosas⁴.

Según la generación a la que pertenezcan estos inhibidores existen: inhibidores de la BTK de primera generación como el ibrutinib, y de segunda generación como el zanubrutinib y el acalabrutinib. Estos dos últimos presentan una mayor especificidad sobre la BTK con escasa acción sobre otro tipo de kinasas⁵.

Las tasas de supervivencia del cáncer han mejorado como resultado de los avances en el cribado, la detección temprana y el inicio del tratamiento^{6,7,8}. Pero, por contrapartida,

disponemos también de información en aumento relacionada con los efectos adversos cardiovasculares del tratamiento oncológico⁶.

Es en los pacientes que reciben este tipo de fármacos dirigidos hacia la BTK, en los que se han presentado efectos adversos cardiovasculares, los cuales pueden abarcar desde una alteración del ritmo cardíaco como la Fibrilación Auricular (FA), Hipertensión Arterial (HTA), insuficiencia cardíaca (IC) hasta incluso una necrosis miocárdica⁶.

La FA es una afección cardíaca caracterizada por un ritmo irregular y a menudo rápido. En este tipo de arritmia, las aurículas experimentan contracciones descoordinadas, lo que puede resultar en una circulación sanguínea deficiente aumentando así el riesgo de formación de coágulos sanguíneos, lo que a su vez puede provocar accidentes cardiovasculares u otro tipo de complicaciones⁷.

Pero este tipo de arritmia no solo es la arritmia sostenida con más prevalencia en la población general, sino también en pacientes oncológicos, dada la asociación de factores predisponentes individuales como HTA, Diabetes Mellitus (DM), dislipemia o enfermedad cardiovascular y respiratoria previas, además de los propios efectos del tumor o del tratamiento que estén recibiendo⁷.

Por lo que, dada la importante relación entre el tratamiento del cáncer y el riesgo cardiovascular que éste conlleva, se subraya la necesidad de una serie de directrices específicas para conseguir manejar el riesgo vascular en individuos con enfermedades malignas que estén siendo sometidos a quimioterapia^{4,5}. La necesidad de abordar estas complicaciones y diseñar estrategias preventivas efectivas resulta ser crucial⁵.

Dado el aumento en la supervivencia de los pacientes con cáncer, es imperativo conseguir que, tras superar o controlar el cáncer, estos pacientes no se vean confrontados con enfermedades cardiovasculares secundarias del tratamiento quimioterápico⁵.

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis: El 19% de los pacientes que reciben tratamiento quimioterápico con inhibidores de la Tirosin Kinasa de Bruton acaban desarrollando fibrilación auricular como evento cardiovascular ⁵.

Objetivo principal:

- Describir la prevalencia de pacientes que desarrollan fibrilación auricular u otros eventos cardiovasculares secundarios al tratamiento con BTKi.

Objetivos secundarios:

- Determinar la estrategia elegida para los pacientes que presentan FA (control de frecuencia cardíaca o control de ritmo).
- Describir las diferencias entre sexos en cuanto al desarrollo de eventos cardiovasculares.
- Analizar la relación entre el desarrollo de FA y la existencia previa de antecedentes cardiovasculares.
- Describir con cuál de los BTKi existe una mayor prevalencia de desarrollo de FA u otros eventos cardiovasculares.
- Analizar qué otros factores de riesgo cardiovascular desarrollan los pacientes en tratamiento con BTKi que no sea FA.

5. METODOLOGÍA

5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

El diseño del estudio se basa en ser un estudio observacional, descriptivo-analítico, retrospectivo y de seguimiento transversal.

5.2. ÁMBITO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes que llegan al servicio de farmacia del Hospital Universitario Infanta Sofía (HUIS) a los cuales les han prescrito un BTKi en los seis últimos años, desde el año 2018 hasta 2024.

Criterios de inclusión:

- Que los pacientes hayan recibido, al menos, una dosis de un BTKi.
- Que los pacientes hayan realizado el seguimiento de su proceso oncológico en el HUIS.
- Que los pacientes hayan recibido tratamiento con los BTKi desde el año 2018 hasta, como mínimo, 2024.
- Que los pacientes sean mayores de 16 años.

Criterios de exclusión:

- Que los pacientes presenten antecedentes de cardiopatía.
- Que los pacientes hayan realizado el seguimiento de su proceso oncológico en un hospital diferente al HUIS.
- Que los pacientes presenten previamente FA o Flutter.
- Que los pacientes presenten antecedentes personales de trombosis venosa o arterial.

Tamaño muestral: el cálculo de la estimación del tamaño muestral se ha realizado a través de la calculadora GRANMO. El tamaño muestral necesario para la confirmación de la hipótesis anteriormente mencionada⁽⁵⁾ ha sido calculado a través de la fórmula del

apartado de proporciones – estimación poblacional. Para el cálculo, se han introducido unos datos de: nivel de confianza 0.95, población de referencia 150, una estimación de la proporción de la población de 0,19, una precisión de la estimación para el nivel de confianza de 0,03 y una proporción estimada de reposiciones necesarias de 0,01.

Los resultados indican que ha sido necesario una muestra de 100 individuos para estimar una prevalencia del 19% con un intervalo del 95%, un error de estimación del 3% una estimación de pérdidas del 1%.

5.3. SELECCIÓN Y DEFINICIÓN DE VARIABLES

El presente estudio analiza la prevalencia de eventos cardiovasculares, con especial atención a la FA, en pacientes tratados con BTKi. La variable principal es la aparición de FA, definida como cualitativa nominal dicotómica.

Se han incluido variables secundarias para caracterizar la muestra y explorar factores asociados: edad (cuantitativa discreta), sexo (cualitativa nominal dicotómica), tipo de BTKi (cualitativa nominal politómica), y antecedentes cardiovasculares (cualitativa nominal dicotómica). También se consideraron factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, apnea del sueño y tabaquismo activo), todos codificados como variables cualitativas dicotómicas.

Se registró además la aparición de otros eventos cardiovasculares distintos a la FA, como insuficiencia cardíaca o necrosis miocárdica (cualitativa nominal dicotómica). En los casos con FA se analizaron la estrategia terapéutica empleada (control de ritmo o frecuencia) y el uso de anticoagulación, ambas como variables cualitativas dicotómicas. Finalmente, la fecha de inicio del tratamiento se consideró como variable cuantitativa discreta.

La relación completa de variables, su tipo y categoría de medida se encuentra en la Tabla 1 del Anexo.

5.4. RECOGIDA DE DATOS

Se trata de un estudio retrospectivo, por lo tanto, para la realización del trabajo se ha llevado a cabo la recogida de datos de las historias clínicas de pacientes que ha estado o están sometidos al tratamiento quimioterápico con BTKi por parte del servicio de farmacia del Hospital Universitario Infanta Sofía desde el año 2018 hasta 2024.

Para preservar al máximo la intimidad y anonimato de los pacientes, los datos recogidos se han incluido en una hoja de Excel, y el tutor se ha encargado de la seudonimización. Los datos que se han manejado no han contenido datos identificativos de los pacientes.

5.5. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se utilizó el software JAMOVI, versión 2.4.0. Se ha realizado un análisis descriptivo de las variables. Las variables cualitativas se han descrito mediante frecuencias absolutas y relativas. La variable cuantitativa edad se ha descrito mediante mediana y rango intercuartílico (RIC), definido como la diferencia entre el percentil 75 (P75) y el percentil 25 (P25), pero se ha comprobado que no seguía una distribución normal utilizando la prueba de Shapiro-Wilk.

En el análisis analítico, se han aplicado pruebas no paramétricas dado el incumplimiento del supuesto de normalidad. Para comparar la edad entre pacientes con y sin fibrilación auricular se ha utilizado la prueba U de Mann-Whitney. Para analizar asociaciones entre variables cualitativas (por ejemplo, sexo y FA, tipo de inhibidor y FA), se utilizó la prueba de Chi-cuadrado o, en su defecto, el test exacto de Fisher cuando alguna de las frecuencias esperadas en la tabla de contingencia fue menor de 5. En todos los casos se ha considerado estadísticamente significativa una $p < 0,05$.

6. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Al tratarse de un estudio retrospectivo, se solicitó al comité de ética la exención de pedir el consentimiento informado por haber sido un estudio observacional y retrospectivo, ya que no poseía ningún riesgo para los pacientes.

El proyecto se realizó respetando las normativas en materia de bioética según la Declaración de Helsinki, el Informe de Belmont, el Convenio de Oviedo sobre los Derechos Humanos y la Biomedicina, y la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.

El proyecto se llevó a cabo conforme a la legislación de la UE sobre datos personales, en concreto la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, el Real Decreto 1720/2007, y la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

7. RESULTADOS

Se revisaron un total de 37 historias clínicas de pacientes que se encuentran en tratamiento con BTKi en seguimiento por parte del servicio de farmacia hospitalaria del HUIS entre los años 2018 y 2024. Un total de 7 pacientes fueron excluidos del estudio por diversos motivos, por lo que finalmente el estudio se ha realizado sobre una muestra de 30 pacientes (Figura 1).

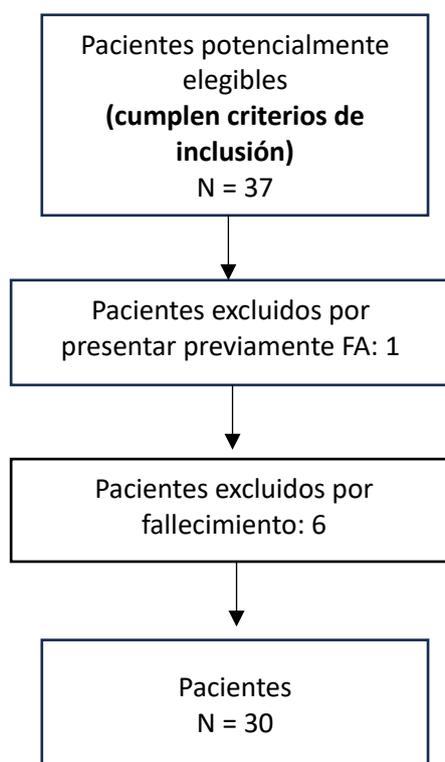


Figura 1: Diagrama de flujo de inclusión y exclusión de los pacientes de estudio.

7.1. Descripción de la muestra de estudio

La variable cuantitativa edad se describió mediante la media y la desviación estándar (DE), al no observarse una desviación significativa de la normalidad. La prueba de Shapiro-Wilk mostró un valor de $p = 0,181$, por lo que no se rechazó la hipótesis nula de normalidad. Aunque se identificó un valor atípico en el análisis gráfico, se consideró adecuado el uso de estadísticos paramétricos dada la distribución aproximadamente

normal de los datos. La media de edad fue de 75,3 años con una desviación estándar de 10,9 años (mínimo: 56; máximo: 100).

La normalidad de la distribución se evaluó mediante la prueba de Shapiro-Wilk ($W = 0,951$; $p = 0,181$), sin evidenciar diferencias estadísticamente significativas respecto a una distribución normal. No obstante, dado el tamaño muestral reducido ($n = 30$) y la asimetría leve observada en el histograma y el diagrama de caja —donde se identifica un valor atípico— se optó por utilizar estadísticos no paramétricos en los análisis posteriores.

Tabla 1. Características descriptivas de la edad en la muestra total ($n = 30$).

Parámetro	Media de edad	Desviación estándar (DE)	Valor mínimo	Valor máximo	Prueba de normalidad (Shapiro-Wilk)
Valor	75,3	10,9	56	100	$p = 0,181$

Se comparó la edad entre los pacientes que desarrollaron fibrilación auricular (FA) y aquellos que no, mediante la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. La mediana de edad en el grupo con FA fue de 74,0 años, mientras que en el grupo sin FA fue de 77,5 años. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($U = 69,5$; $p = 0,917$).

Tabla 2. Comparación de la edad entre pacientes con y sin fibrilación auricular (FA).

	Grupo FA Sí	Grupo FA No	Estadístico U	p-valor
Edad	6	24	69.5	0,917

Se evaluó la asociación entre el sexo y la aparición de fibrilación auricular mediante el test exacto de Fisher, dado que algunas celdas tenían frecuencias menores de 5. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,588$).

Tabla 3. Asociación entre el sexo y la aparición de fibrilación auricular (FA).

Sexo	FA = Sí (n)	FA = No (n)
Hombre	5	14
Mujer	1	10

Se evaluó la asociación entre el tipo de BTKi recibido y la aparición de fibrilación auricular mediante el test exacto de Fisher. De los pacientes que desarrollaron FA, el 66,7% estaba en tratamiento con ibrutinib, el 33,3% con zanubrutinib y ninguno con acalabrutinib. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p = 0,422$).

Tabla 4. Asociación entre el tipo de BTKi y la aparición de fibrilación auricular (FA).

Inhibidor	FA = Sí (n)	FA = No (n)	% FA Sí	% FA No
Acalabrutinib	0	6	0.0%	25.0%
Ibrutinib	4	11	66.7%	45.8%
Zanubrutinib	2	7	33.3%	29.2%

Se analizó la asociación entre la presencia de antecedentes cardiovasculares y la aparición de FA mediante el test exacto de Fisher (tras reagrupar las categorías). No se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p = 1,000$).

Tabla 5. Asociación entre antecedentes cardiovasculares y aparición de fibrilación auricular (FA) tras reagrupar categorías.

Antecedentes CV	FA = Sí (n)	FA = No (n)
Sí (incluye ICC)	1	4
No	5	20

Se analizó la asociación entre diversos factores de riesgo cardiovascular y la aparición de fibrilación auricular (FA). En el caso de la hipertensión arterial, el 66,7% de los pacientes con FA eran hipertensos frente al 33,3% sin HTA, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($\chi^2 = 1,66$; $p = 0,197$). En cuanto a la diabetes mellitus, un 16,7% de los pacientes con FA eran diabéticos, mientras que el 83,3% no lo eran ($\chi^2 = 0,072$; $p = 0,788$). La dislipemia estuvo presente en el 33,3% de los pacientes con FA frente al 66,7% sin dislipemia, sin encontrar diferencias significativas ($\chi^2 = 0,139$; $p = 0,709$). Por último, el 33,3% de los pacientes con FA eran fumadores activos, frente al 50% en el grupo sin FA, sin que se evidenciara una asociación estadísticamente significativa ($\chi^2 = 2,87$; $p = 0,238$).

Tabla 6. Asociación entre factores de riesgo cardiovascular y aparición de fibrilación auricular (FA).

Factor de riesgo	% FA en grupo con factor	% FA en grupo sin factor	Valor χ^2	p-valor
HTA	66.7%	33.3%	1.66	0.197
DM	16.7%	83.3%	0.0721	0.788
DL	33.3%	66.7%	0.139	0.709
Fumador	33.3%	50.0%	2.87	0.287

Se analizó la asociación entre el tipo de inhibidor de la tirosina kinasa de Bruton (BTKi) y la aparición de eventos cardiovasculares distintos a la fibrilación auricular (FA). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($\chi^2 = 0,75$; $p = 0,689$).

Tabla 7. Frecuencia de otros eventos cardiovasculares distintos a la fibrilación auricular (FA) según el tipo de BTKi.

Inhibidor	No (n)	Sí (n)	Total (n)
Acalabrutinib	5	1	6
Ibrutinib	12	3	15
Zanubrutinib	6	3	9

8. DISCUSIÓN

En el presente estudio se analizó la prevalencia de fibrilación auricular (FA) y otros eventos cardiovasculares en pacientes tratados con inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTKi) entre 2018 y 2024 en el Hospital Universitario Infanta Sofía. Los resultados obtenidos son consistentes con estudios previos que identifican una asociación entre los BTKi, especialmente ibrutinib, y la aparición de FA^{1,2,4,7}. La edad media de los pacientes refleja una población mayor, lo cual representa un factor de riesgo basal para el desarrollo de FA^{2,5}. Aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con y sin FA respecto a la edad, esta variable continúa siendo relevante clínicamente².

La mayor parte de los casos de FA se concentró en varones, una tendencia ya descrita en otros trabajos, aunque sin alcanzar significación estadística^{3,9}. Respecto al tipo de BTKi, todos los casos de FA se produjeron en pacientes tratados con ibrutinib, mientras que no se detectaron casos en aquellos con acalabrutinib. Este hallazgo es congruente con publicaciones que destacan un menor riesgo cardiovascular con los inhibidores de segunda generación^{4,5}. El análisis de factores de riesgo mostró una mayor proporción de hipertensión arterial en los pacientes con FA, en línea con la literatura que identifica esta comorbilidad como un factor predisponente⁷. No se hallaron asociaciones con diabetes, dislipemia o tabaquismo, lo cual puede deberse a la baja potencia estadística por el reducido tamaño muestral.

Además de la FA, se identificaron otros eventos cardiovasculares como insuficiencia cardíaca o hipertensión de novo. Estos hallazgos sugieren que los efectos adversos cardiovasculares de los BTKi podrían extenderse más allá de las arritmias^{6,10}. Se exploró la asociación entre estos eventos y el tipo de BTKi, encontrándose una mayor proporción en pacientes con ibrutinib y zanubrutinib frente a acalabrutinib, aunque sin significación estadística⁵. Estos datos refuerzan la necesidad de mayor vigilancia, tal y como señalan guías recientes como las de la ESC de 2022 sobre cardio-oncología¹.

En conjunto, los hallazgos respaldan la importancia de implementar protocolos de monitorización del riesgo cardiovascular, especialmente en pacientes de edad avanzada o con comorbilidades previas⁸.

Limitaciones del estudio y líneas futuras de investigación

Este estudio presenta limitaciones importantes. El reducido tamaño muestral (n=30) limita la potencia estadística y la validez externa. Además, el carácter retrospectivo introduce posibles sesgos de selección y de información. La falta de grupo control y el no ajuste por comorbilidades o tratamientos concomitantes también representan limitaciones importantes⁴. A pesar de ello, la elección de pruebas adecuadas como el test exacto de Fisher para variables con baja frecuencia permite cierta robustez metodológica.

En cuanto a las líneas futuras, serían necesarios estudios prospectivos y multicéntricos, con mayor tamaño muestral y seguimiento longitudinal. También resultaría relevante estudiar el tiempo de exposición al BTKi y su relación con la aparición de eventos, así como incorporar análisis de parámetros clínicos y analíticos durante el tratamiento¹⁰. Finalmente, integrar la perspectiva de la cardio-oncología en la práctica habitual, mediante protocolos multidisciplinares entre oncología, hematología y cardiología, podría mejorar el abordaje y la seguridad de estos tratamientos^{3,6}.

9. CONCLUSIONES

El tratamiento con BTKi se asocia a una prevalencia considerable de fibrilación auricular, observada en el 20% de los pacientes incluidos en este estudio. Este hallazgo resulta coherente con la literatura existente y refuerza la importancia de considerar el perfil cardiovascular de estos fármacos durante el tratamiento oncológico. En particular, el ibrutinib fue el inhibidor con mayor frecuencia de asociación a este evento, mientras que no se observaron casos en pacientes tratados con acalabrutinib, lo que podría indicar un perfil de seguridad cardiovascular más favorable en los inhibidores de segunda generación.

A pesar de no haberse encontrado asociaciones estadísticamente significativas entre la aparición de fibrilación auricular y variables como la edad, el sexo o la presencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos, se identificaron ciertas tendencias clínicas que merecen ser analizadas en investigaciones posteriores con mayor tamaño muestral. Asimismo, se detectaron otros eventos cardiovasculares distintos a la fibrilación auricular en una proporción relevante de pacientes, lo que pone de manifiesto la toxicidad cardiovascular potencial de estos tratamientos.

Estos resultados subrayan la necesidad de implementar estrategias sistemáticas de prevención, detección precoz y seguimiento estrecho del riesgo cardiovascular en pacientes que reciben BTKi, con el objetivo de mejorar su calidad de vida y evitar complicaciones a largo plazo.

En cuanto a las limitaciones del estudio, cabe destacar el tamaño muestral reducido y el carácter retrospectivo del diseño, lo que limita la capacidad de establecer relaciones causales y puede introducir sesgos de selección o información. Además, no fue posible controlar todas las variables clínicas relevantes ni incluir un grupo comparador. Para futuras investigaciones, se recomienda el desarrollo de estudios prospectivos con mayor tamaño muestral y seguimiento a largo plazo que permitan analizar de forma más precisa los factores asociados y las estrategias de prevención de eventos cardiovasculares en pacientes tratados con BTKi.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Lyon AR, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022 Nov 1;43(41):4229-4361.
2. Pantazi D, Tselepis AD. Cardiovascular toxic effects of antitumor agents: Pathogenetic mechanisms. *Thromb Res* [Internet]. 2022 [citado el 12 de noviembre de 2023];213:S95–102. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36210569/>
3. Leiva O, AbdelHameid D, Connors JM, Cannon CP, Bhatt DL. Common pathophysiology in cancer, atrial fibrillation, atherosclerosis, and thrombosis. *JACC CardioOncol* [Internet]. 2021;3(5):619–34. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666087321002532>
4. Burger JA. Bruton tyrosine kinase inhibitors: Present and future. *Cancer J* [Internet]. 2019 [citado el 13 de noviembre de 2023];25(6):386–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/ppo.0000000000000412>
5. Brown JR, Byrd JC, Ghia P, Sharman JP, Hillmen P, Stephens DM, et al. Cardiovascular adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving acalabrutinib monotherapy: pooled analysis of 762 patients. *Haematologica* [Internet]. 2021;107(6):1335–46. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2021.278901>
6. Pal Singh S, Dammeijer F, Hendriks RW. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies. *Mol Cancer* [Internet]. 2018;17(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12943-018-0779-z>

7. Caldeira D, Alves D, Costa J, Ferreira JJ, Pinto FJ. Ibrutinib increases the risk of hypertension and atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. PLoS One [Internet]. 2019 [citado el 13 de noviembre de 2023];14(2):e0211228. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30785921/>
8. Aw A, Brown JR. Current status of bruton's tyrosine kinase inhibitor development and use in B-cell malignancies. Drugs Aging [Internet]. 2017 [citado el 13 de noviembre de 2023];34(7):509–27. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28536906/>
9. Reda G, Fattizzo B, Cassin R, Mattiello V, Tonella T, Giannarelli D, et al. Predictors of atrial fibrillation in ibrutinib-treated CLL patients: a prospective study. J Hematol Oncol [Internet]. 2018 [citado el 13 de noviembre de 2023];11(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29891001/>
10. Leong DP, et al. Atrial fibrillation epidemiology and pathophysiology: insights for clinicians. Eur Heart J. 2017;38(20):1551–1557.

11.ANEXOS

Tabla 1. Definición de variables incluidas en el estudio, tipo y categoría de medida.

<u>Variable</u>	<u>Cuantitativa/cualitativa</u>	<u>Categoría de medida</u>
Tipo de Inhibidor recibido	Cualitativa	Ibrutinib, zanubrutinib, acalabrutinib
Edad	Cuantitativa Discreta	Años
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino/femenino
Fumador	Cualitativa nominal dicotómica	Si/No
HTA	Cualitativa nominal dicotómica	Si/No
DM	Cualitativa nominal dicotómica	Si/No
DL	Cualitativa nominal dicotómica	Si/No
Apnea obstructiva del sueño	Cualitativa nominal dicotómica	Si/No
Fibrilación Auricular (FA)	Cualitativa nominal dicotómica	Presente/Ausente
Cardiopatía previa	Cualitativa nominal dicotómica	Si/No
Desarrollo de otro evento cardiovascular	Cualitativa nominal dicotómica	Si/No
Toma de anticoagulante	Cualitativa nominal dicotómica	Si/No
Fecha inicio tratamiento	Cuantitativa discreta	Fecha