

Neoplasias en pacientes con
insuficiencia cardiaca:
incidencia, pronóstico y factores de riesgo

Autora: Marta Sagastagoitia Fornie

Tesis doctoral UDC / 2023

Director y tutor: Dr. Eduardo Barge Caballero

Directora: Dra. María Generosa Crespo Leiro

Programa Oficial de Doctorado en Ciencias de la Salud



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

D. EDUARDO BARGE CABALLERO, Doctor en Medicina, Profesor Asociado de Ciencias de la Salud de la Universidad de Santiago de Compostela y Facultativo Especialista de Área de Cardiología adscrito a la Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña y

Dña. MARÍA GENEROSA CRESPO LEIRO, Doctora en Medicina, Profesora Titular de Medicina de la Universidad de A Coruña y Jefa de Sección de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña

Certifican

Que el trabajo contenido en la presente memoria y titulado:

**Neoplasias en pacientes con insuficiencia cardíaca:
incidencia, pronóstico y factores de riesgo**

Que para optar al grado de Doctor presenta **Dña. Marta Sagastagoitia Fornie**, licenciada en Medicina y Cirugía y Médico Especialista en Cardiología, ha sido realizado bajo nuestra dirección y reúne las características precisas para su presentación y defensa pública como Tesis Doctoral.

A Coruña, 17 de noviembre de 2023

Dr. Eduardo Barge Caballero

Dra. María Generosa Crespo Leiro

Algunos resultados del proyecto de investigación de esta Tesis Doctoral han sido comunicados en el Congreso de la *Heart Failure Association 2022*, celebrado en Madrid en mayo de 2022. A continuación, se presenta la referencia correspondiente al libro de resúmenes de dicho congreso:

- **Sagastagoitia-Fornie M, Barge-Caballero E, Barge-Caballero G, Couto-Mallón D, Paniagua-Martín MJ, Pardo-Martínez P, et al et al.** Prognostic impact of cancer in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2022; 24 (Suppl. S2): 165-166
- **Sagastagoitia-Fornie M, Barge-Caballero E, Barge-Caballero G, Couto-Mallón D, Paniagua-Martín MJ, Pardo-Martínez P, et al.** Cancer incidence and risk factors in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2022; 24 (Suppl. S2): 166-167.

Asimismo, los principales resultados de este proyecto han dado lugar a un artículo científico original publicado en la prestigiosa revista internacional *European Journal of Internal Medicine* que es la revista oficial de la *European Federation of Internal Medicine* (EFIM). Esta revista es editada mensualmente, sigue un proceso de revisión por pares y cuenta con un factor de impacto de 8 según la última actualización del *SCI Journal Citation Reports* en el año 2022 lo que la sitúa en el primer cuartil de la categoría JCR “*Medicine, General and Internal*”. El artículo, cuya referencia se muestra a continuación, se adjunta como material suplementario al final de esta Tesis Doctoral (Anexo 1).

- **Sagastagoitia-Fornie M, Barge-Caballero E, Barge-Caballero G, Couto-Mallón D, Paniagua-Martín MJ, Enríquez-Vázquez D, et al.** Cancer in patients with heart failure: Incidence, risk factors and prognostic impact. *Eur J Intern Med.* 2022 Nov;105: 89-96.

A la memoria del tío Cotete

AGRADECIMIENTOS

La elaboración de esta Tesis Doctoral no hubiera sido posible sin el apoyo de varias personas, por lo que me gustaría expresar mi sincero agradecimiento

- A la **Dra. Marisa Crespo**, Jefa de Sección de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, y al **Dr. Eduardo Barge**, Facultativo Especialista de Área de Cardiología adscrito a la Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña; no solo por su labor como directores de tesis, sino también por su papel a lo largo de mi formación como especialista desde sus inicios. Gracias por vuestra confianza y por darme la oportunidad de formarme en el campo de la insuficiencia cardíaca. Sin vuestra ayuda esta Tesis Doctoral no hubiese salido adelante.
- A la **Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco del Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña**, así como al **Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol**, por compartir conmigo la ilusión de este proyecto.
- Al **Instituto de Salud Carlos III**, por permitirme gracias al Contrato Río Hortega compaginar mi formación y mi actividad asistencial hospitalaria con la elaboración de este trabajo.
- A mi **familia**, a mis hermanos, Borja, Josu e Iñigo; y especialmente a mis padres, Txomin y Marisa. A mi padre, por despertar en mí el interés por el maravilloso mundo de la cardiología y por enseñarme la responsabilidad en el trabajo; y a mi madre, por ser día a día un ejemplo de constancia y el pegamento de la familia.

- A **mis amigos**, a cada una de esas personas que han vivido conmigo la realización de esta tesis, con sus “altibajos”, y que no necesito nombrar porque tanto ellos como yo sabemos que les agradezco su apoyo, ánimo y, sobre todo, su cariño y su amistad. En particular gracias a Patri, mi “compañera de tesis”, por sus consejos prácticos y por compartir infinitas y silenciosas horas de trabajo de archivo que hicieron este proceso más fácil.
- Y por último, pero no por ello menos importante, a **Jaime** por su comprensión y paciencia infinitas, así como por su apoyo incondicional y por ser el impulso que me ayuda a mejorar cada día.

*Mi más sincero agradecimiento a todos vosotros,
por hacer que esta Tesis Doctoral sea hoy una realidad.*

Marta.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE CONTENIDOS	1
ABREVIATURAS	5
RESUMEN	7
Resumen	9
Resumo	11
Abstract.....	13
PRESENTACIÓN	15
1. INTRODUCCIÓN	19
1.1. Insuficiencia Cardíaca: Generalidades	21
1.1.1. Definición de insuficiencia cardíaca.....	21
1.1.2. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca	25
1.1.3. Etiología de la insuficiencia cardíaca	27
1.1.4. Fenotipos de insuficiencia cardíaca	28
1.1.5. Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca.....	32
1.1.6. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca	37
1.2. Relación entre insuficiencia cardíaca y cáncer	41
1.2.1. Estudios epidemiológicos	41
1.2.2. Hipótesis que podrían explicar el riesgo de desarrollo de neoplasias en pacientes con insuficiencia cardíaca	45

2. JUSTIFICACIÓN	57
3. HIPÓTESIS	63
4. OBJETIVOS	67
5. METODOLOGÍA	71
5.1. Descripción del estudio	73
5.2. Fuentes de información	73
5.3. Recogida de variables.....	74
5.4. Seguimiento y desenlaces clínicos	76
5.5. Análisis estadístico	77
6. RESULTADOS	85
6.1. Población del estudio	87
6.2. Historia previa de cáncer (neoplasia remota).....	87
6.3. Cáncer de nuevo diagnóstico	89
6.4. Características clínicas de los pacientes con y sin neoplasias malignas	90
6.5. Incidencia de nuevas neoplasias. Comparación con la población de referencia.	92
6.6. Factores de riesgo asociados al desarrollo de nuevas neoplasias en pacientes con insuficiencia cardíaca.....	98
6.7. Tratamiento y evolución tras un nuevo diagnóstico de cáncer	100
6.8. Impacto pronóstico del cáncer en pacientes con insuficiencia cardíaca ...	103

6.9. Mortalidad relacionada con cáncer. Comparación con la población de referencia española.....	104
7. DISCUSIÓN	109
7.1. Resumen de los principales hallazgos del estudio	111
7.2. Incidencia de cáncer en pacientes con insuficiencia cardíaca	112
7.3. Factores de riesgo asociados al desarrollo de neoplasias en pacientes con insuficiencia cardíaca	114
7.4. Impacto pronóstico del cáncer en pacientes con insuficiencia cardíaca ...	116
7.5. Limitaciones del estudio.....	118
8. CONCLUSIONES	121
9. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS	125
9.1. Índice de Tablas	127
9.2. Índice de Figuras	129
10. BIBLIOGRAFÍA.....	133
ANEXO 1.....	157
ANEXO 2.....	169
Aplicación informática SiMON-IC®	171
Aplicación informática IANUS®	173
ANEXO 3.....	175
ANEXO 4.....	181

ANEXO 5..... 191

ABREVIATURAS

ARAI: Antagonistas del receptor de angiotensina II

ARM: Antagonistas del receptor de mineralocorticoides

CHUAC: Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

DM: Diabetes Mellitus

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

GLOBOCAN: *Global Cancer Observatory* u Observatorio Global de Cáncer.

HR: *Hazard Ratio* o cociente de riesgos

HTA: Hipertensión arterial

IC: Insuficiencia cardíaca

IC-FElr: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ligeramente reducida

IC-FEp: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada

IC-FEr: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida

ICo: Intervalo de confianza

IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

INIBIC: Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña.

NT-proBNP: *N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide* o porción N-terminal del péptido natriurético tipo B

NYHA: *New York Heart Association*

REDECAN: Red Española de Registros de Cáncer

iSGLT-2: Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

SiMON-IC®: Sistema Inteligente de Monitorización de Insuficiencia Cardíaca

RESUMEN

RESUMEN

OBJETIVOS

En los últimos años han surgido publicaciones que sugieren que la insuficiencia cardíaca (IC) podría ser un factor de riesgo independiente de cáncer. No obstante, la evidencia publicada es por el momento débil. El objetivo principal de este estudio es analizar en pacientes con IC la incidencia de nueva neoplasia en el seguimiento, conocer los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de nuevo cáncer y determinar su mortalidad y pronóstico, comparando estos resultados con los de la población general. Como objetivo secundario, analizamos asimismo el pronóstico de la IC en el paciente con antecedente de neoplasia previa.

MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional y unicéntrico, basado en una cohorte histórica prospectiva de pacientes con IC remitidos a la Unidad de IC avanzada del Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, en España, desde su creación en 2010 hasta 2019. El cáncer de piel no-melanoma fue excluido específicamente de la definición de nueva neoplasia, para poder comparar nuestros resultados con aquellos estimados para la población general española por el Observatorio Global de Cáncer.

RESULTADOS

Tras una mediana de seguimiento de 4,07 años de 1909 pacientes consecutivos con IC, se diagnosticaron 165 nuevos casos de neoplasia maligna. Las tasas de incidencia estandarizadas por edad por 100.000 personas-años observadas en el grupo de IC

fueron de 861 casos [intervalo de confianza (ICo) 95% 618,4–2.159,4] en hombres y 728,5 casos (ICo 95% 451,1–4.308,7) en mujeres; mientras que las tasas de incidencia estandarizadas por edad por 100.000 personas-años para la población española fueron 479,4 casos en hombres (riesgo relativo = 1,80) y 295,5 casos en mujeres (riesgo relativo = 2,46).

Tanto el desarrollo de neoplasia en el seguimiento como el antecedente de cáncer, se asociaron con una menor supervivencia. Las tasas de mortalidad relacionada con cáncer estandarizadas por edad por 100.000 personas-años en el grupo de IC fueron 344,1 muertes (ICo 95% 202,1–1675) en hombres y 217 muertes (ICo 95% 32,8–3949,3) en mujeres, mientras que las tasas de mortalidad relacionada con cáncer estandarizadas por edad por 100.000 personas-años en la población general fueron 201,4 muertes en hombres (riesgo relativo = 1,71) y 96,2 muertes en mujeres (riesgo relativo = 2,26).

CONCLUSIONES

Los pacientes con IC mostraron tasas más elevadas de incidencia de nuevo diagnóstico de cáncer y de mortalidad relacionada con cáncer que lo esperado para la población general, tanto en hombres como en mujeres, siendo la supervivencia tras un nuevo diagnóstico de neoplasia, pobre.

RESUMO

OBXECTIVOS

Nos últimos anos xurdiron publicacións que suxiren que a insuficiencia cardíaca (IC) podería ser un factor de risco independente de cancro. Non obstante, a evidencia publicada é polo momento feble. O obxectivo principal deste estudo é analizar en pacientes con IC a incidencia de nova neoplasia no seguimento, coñecer os principais factores de risco asociados ó desenvolvemento de cancro e determinar o seu pronóstico, comparando estes resultados cos da poboación xeral. Como obxectivo secundario, analizamos o pronóstico da IC no paciente con antecedente de neoplasia.

MÉTODOS

Tratase dun estudo observacional unicéntrico, baseado nunha cohorte histórica prospectiva de pacientes con IC remitidos á Unidade de IC Avanzada do Servizo de Cardioloxía do Complexo Hospitalario Universitario da Coruña, en España, desde a súa creación en 2010 ata 2019. O cancro de pel non-melanoma foi especificamente excluído da definición de malignidade, para poder comparar os nosos resultados cos estimados para a poboación xeral española polo Observatorio Global do Cancro.

RESULTADOS

Despois dunha mediana de seguimento de 4,07 anos de 1.909 pacientes consecutivos con IC, diagnosticáronse 165 novos casos de malignidade. As taxas de incidencia estandarizadas por idade por 100.000 persoas-anos foron de 861 casos [intervalo de confianza (ICo) 95% 618,4–2.159,4] en homes e 728,5 casos (ICo 95% 451,1–4.308,7) en mulleres no grupo de IC; mentres que as taxas de incidencia estandarizadas por idade por 100.000 persoas-anos para a poboación española foron

479,4 casos en homes (risco relativo = 1,80) e 295,5 casos en mulleres (risco relativo = 2,46).

Tanto o antecedente de neoplasia como o diagnóstico dunha nova neoplasia no seguimento, foron asociadas cunha menor supervivencia. As taxas de mortalidade relacionada co cancro estandarizadas por idade por 100.000 persoas-anos foron 344,1 mortes (ICo 95% 202,1–1675) en homes e 217 mortes (ICo 95% 32,8–3949,3) en mulleres no grupo de IC, mentres que as taxas de mortalidade relacionada co cancro estandarizadas por idade por 100.000 persoas-anos para a poboación xeral española foron 201,4 mortes en homes (risco relativo = 1,71) e 96,2 mortes en mulleres (risco relativo = 2,26).

CONCLUSIÓN

Os pacientes con IC mostraron taxas mais elevadas na incidencia de novo diagnóstico de cancro e de mortalidade relacionada co cancro que o esperado para a poboación xeral, tanto en homes como en mulleres, sendo a supervivencia tras un novo diagnóstico de neoplasia pobre.

ABSTRACT

OBJECTIVES

During the last years publications have emerged suggesting heart failure (HF) might be an independent risk factor of cancer. Nevertheless, evidence published is for the time being weak. Therefore, the main endpoint of this study is to assess in patients with HF the incidence of the new diagnosis of malignancy, to analyse the major risk factors associated to the development of neoplasms, and to determinate its mortality and prognosis, comparing these outcomes with those related to the general population. As secondary endpoint, we analyse in addition the prognosis of HF in patients with a previous history of malignancy.

METHODS

We conducted an observational and single-center study based in a prospective cohort of patients with HF referred to the Advanced Heart Failure Unit of the Cardiology Service of A Coruña University Hospital Complex, in Spain, since its creation in 2010 until 2019. Non-melanoma skin cancer was specifically excluded from the definition of newly diagnosed malignancies, with the purpose to compare our results with those estimated for the general Spanish population according to the Global Cancer Observatory.

RESULTS

During follow-up of 1909 consecutive patients with HF over a median time of 4.07 years, 165 new cases of malignancy were diagnosed. Observed age-standardized incidence rates of cancer per 100,000 persons-years were 861 cases (95% Confidence Interval (CI) 618.4–2,159.4) in men and 728.5 cases (95% CI 451.1–4,308.7) in women in

the HF group; while age-standardized incidence rates of cancer expected for the general Spanish population per 100,000 persons-years were 479.4 cases in men (risk ratio = 1.80) and 295.5 cases in women (risk ratio = 2.46).

Both a history of pre-existing malignancy at baseline and the development of new malignancies during follow-up were associated with reduced survival. Observed age-standardized cancer-related mortality rates per 100,000 persons-years were 344.1 deaths (95% CI 202.1–1675) in men and 217 deaths (95% CI 32.8–3949.3) in women in the HF population; while age-standardized cancer-related mortality rates per 100,000 persons-years expected for the general Spanish population were 201.4 deaths in men (risk ratio = 1.71) and 96.2 deaths per 100,000 persons-years in women (risk ratio = 2.26).

CONCLUSIONS

Patients with HF showed higher incidence rates of cancer diagnosis and cancer-related mortality than those expected for the general population, both in women and in men, being the survival after a new diagnosis of malignancy poor.

PRESENTACIÓN

PRESENTACIÓN DEL TRABAJO

El cáncer y las enfermedades cardiovasculares, y más en concreto la insuficiencia cardíaca (IC), son las dos principales causas de morbi-mortalidad en países desarrollados (1, 2). La prevalencia de ambas entidades está en ascenso debido al envejecimiento poblacional y a los avances en su tratamiento, que se traducen en una mayor supervivencia. Ambas patologías, cáncer e IC, coexisten con frecuencia en un mismo paciente, lo que puede suponer un auténtico reto terapéutico (3).

Hoy en día disponemos de guías de práctica clínica con recomendaciones específicas para prevenir y tratar la enfermedad cardiovascular secundaria a la toxicidad del tratamiento oncológico en pacientes con neoplasias malignas (4), siendo la IC una de sus principales expresiones clínicas. Esta asociación causal se ha caracterizado ampliamente en la literatura (5-10); sin embargo, la asociación inversa, es decir, el posible papel de la IC como factor de riesgo para el desarrollo de cáncer, es menos conocida. Algunos estudios han sugerido que los pacientes con IC podrían estar expuestos a un mayor riesgo de desarrollo de neoplasias malignas (3, 11-18); no obstante, la evidencia publicada en este sentido es insuficiente y muestra algunas inconsistencias. Pese a que se han propuesto una serie de hipótesis fisiopatológicas que podrían explicar el posible papel de la IC como factor predisponente de un mayor riesgo oncológico, por ahora no han sido demostradas de forma concluyente.

En base a esta laguna de conocimiento, planteamos un proyecto de investigación cuyo propósito fue analizar de forma sistemática la incidencia de neoplasias malignas de nuevo diagnóstico y la tasa de mortalidad relacionada con cáncer en una cohorte

histórica de pacientes con IC atendidos en una unidad clínica especializada, comparándolas con las estimadas para la población general española, así como identificar factores de riesgo asociados al desarrollo de cáncer en estos individuos y analizar su posible impacto sobre la supervivencia a largo plazo.

1. INTRODUCCIÓN

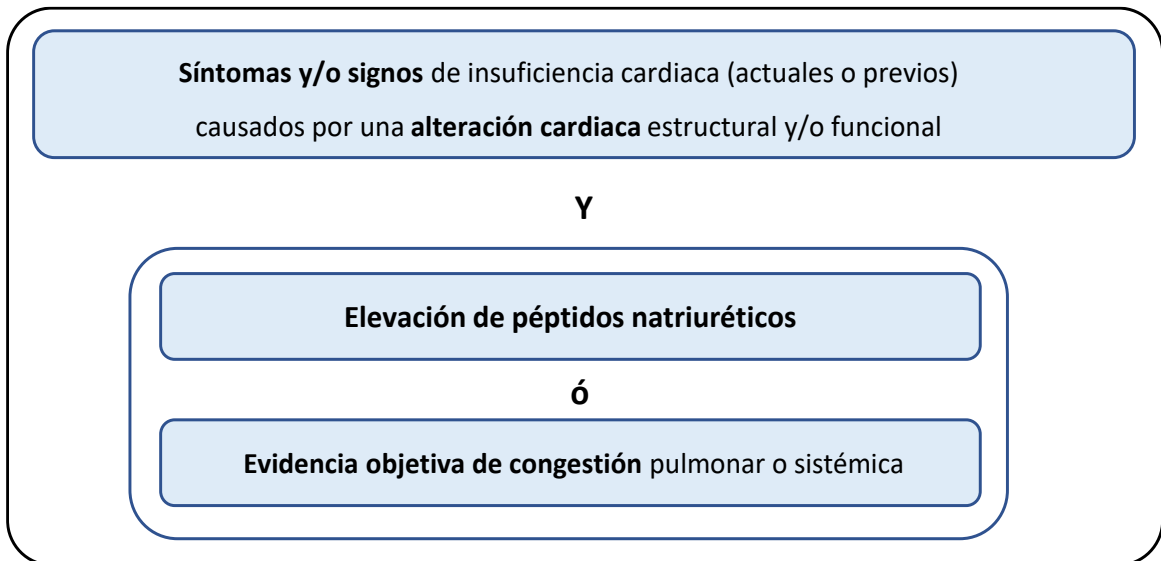
1. INTRODUCCIÓN

1.1. INSUFICIENCIA CARDIACA: GENERALIDADES

1.1.1. Definición de insuficiencia cardíaca

La primera definición de IC con aplicabilidad universal ha sido publicada recientemente, gracias a un consenso alcanzado entre las asociaciones de IC de las diferentes sociedades científicas a nivel mundial (Figura 1)(19).

Figura 1. Definición universal de insuficiencia cardíaca.



Adaptado de Bozkurt B, et al. J Card Fail. 2021;27(4): 352-380

En este documento (19) se define a la IC como un síndrome clínico caracterizado por la presencia de síntomas y/o signos descritos en la Tabla 1, bien actuales o previos, causados por una anomalía estructural y/o funcional cardíaca.

Tabla 1. Síntomas y signos de insuficiencia cardíaca.

SÍNTOMAS	SIGNOS
<p><i>TÍPICOS</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Disnea • Ortopnea • Disnea paroxística nocturna • Tolerancia disminuida al ejercicio • Fatiga, cansancio • Hinchazón de tobillos o en otras localizaciones • Incapacidad para hacer ejercicio • Bendopnea 	<p><i>ESPECÍFICOS</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Presión venosa yugular elevada • Tercer ruido cardíaco (galope) • Combinación de tercer y cuarto ruidos cardíacos • Impulso apical desplazado lateralmente • Reflujo hepatoyugular • Respiración de Cheyne Stokes (en insuficiencia cardíaca avanzada)
<p><i>MENOS TÍPICOS</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tos nocturna • Sibilancias • Sensación de hinchazón • Saciedad postprandial • Pérdida de apetito • Confusión (especialmente en ancianos) • Depresión • Mareo, síncope 	<p><i>MENOS ESPECÍFICOS</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Edema periférico (tobillos, sacro, escroto) • Crepitantes pulmonares • Aumento de peso no intencionada (> 2 kg/semana) • Pérdida de peso, caquexia (en insuficiencia cardíaca avanzada) • Soplo cardíaco • Semiología de derrame pleural • Taquicardia, pulso irregular • Taquipnea • Hepatomegalia, ascitis • Extremidades frías • Oliguria • Presión de pulso estrecha

Adaptado de Bozkurt B, et al. J Card Fail. 2021;27(4): 352-380

Se consideran alteraciones cardíacas estructurales o funcionales una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) menor del 50%, un agrandamiento anormal de las cavidades cardíacas, una relación E/E' mayor de 15, la presencia de hipertrofia ventricular moderada o severa, o una valvulopatía de grado moderado o severo.

Adicionalmente, las manifestaciones clínicas deben ser corroboradas por una elevación en los niveles de péptidos natriuréticos o por evidencia objetiva de congestión pulmonar o sistémica de origen cardíaco, bien en reposo o desencadenada mediante pruebas de provocación, como, por ejemplo, tras el ejercicio (19).

Entre las diferentes técnicas diagnósticas disponibles para detectar la congestión de manera objetiva, las más empleadas son la radiografía de tórax y los ultrasonidos, principalmente la ecografía pulmonar, la ecocardiografía, y el Doppler vascular renal; así como la realización de mediciones hemodinámicas invasivas mediante el cateterismo cardíaco (19).

En la tabla 2 se describen los diferentes valores de corte establecidos para una adecuada interpretación de los péptidos natriuréticos en función de la edad y según la forma de presentación clínica de la IC, mientras que en la tabla 3 se enumeran las causas, tanto cardíacas como extracardíacas, que pueden modificar la concentración plasmática de dichos péptidos (19, 20).

Tabla 2. Valores de corte de los péptidos natriuréticos.

Edad	BNP ^b	NT-proBNP ^c		
		< 50 años	50 – 75 años	> 75 años
IC^a aguda				
• IC ^a poco probable	< 100 pg/ml	< 300 pg/ml		
• “Zona gris”	100 – 400 pg/ml	300 – 450 pg/ml	300 – 900 pg/ml	300 – 1800 pg/ml
• IC ^a probable	> 400 pg/ml	> 450 pg/ml	> 900 pg/ml	> 1800 pg/ml
IC^a crónica				
• IC ^a poco probable	< 35 pg/ml	< 125 pg/ml		
• “Zona gris”	35 – 150 pg/ml	125 – 600 pg/ml		
• IC ^a probable	> 150 pg/ml	> 600 pg/ml		

^aIC: Insuficiencia cardíaca
^bBNP: péptido natriurético cerebral
^cNT-proBNP: porción N-terminal del propéptido natriurético tipo B

Adaptado de Mueller C, et al. *Eur J Heart Fail.* 2019 Jun;21(6):715-730

Tabla 3. Causas que pueden modificar la concentración plasmática de , natriuréticos.

OTRAS CAUSAS DE AUMENTO DE PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS	
CARDIACAS	NO CARDIACAS
<ul style="list-style-type: none">• Síndrome coronario agudo• Embolia pulmonar• Miocarditis• Miocardiopatía hipertrófica• Miocardiopatía infiltrativa o restrictiva• Valvulopatías• Enfermedad cardíaca congénita• Taquiarritmias auriculares y ventriculares• Contusión cardíaca• Cardioversión, choque por desfibrilador• Procedimientos quirúrgicos cardíacos• Hipertensión pulmonar	<ul style="list-style-type: none">• Edad avanzada• Disfunción renal• Enfermedades críticas (sepsis, síndrome citotóxico ...).• Ictus isquémico o hemorrágico• Enfermedades pulmonares• Disfunción hepática• Anemia severa• Alteraciones metabólicas y hormonales graves (tirotoxicosis, cetoacidosis diabética, quemaduras graves ...)
CAUSAS DE DISMINUCIÓN DE PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS	
<ul style="list-style-type: none">• Obesidad	<ul style="list-style-type: none">• Enfermedades del pericardio

Adaptado de Bozkurt B, et al. J Card Fail. 2021;27(4): 352-380

1.1.2. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca

La prevalencia de IC está en aumento a causa del envejecimiento poblacional y gracias a una mayor esperanza de vida de los pacientes cardiopatas debido a la mejora en los tratamientos de las enfermedades cardíacas y en la prevención de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV). La IC es, actualmente, una patología muy frecuente; de hecho, se estima que su prevalencia global a nivel europeo se sitúa entre el 1% y el 2% (21).

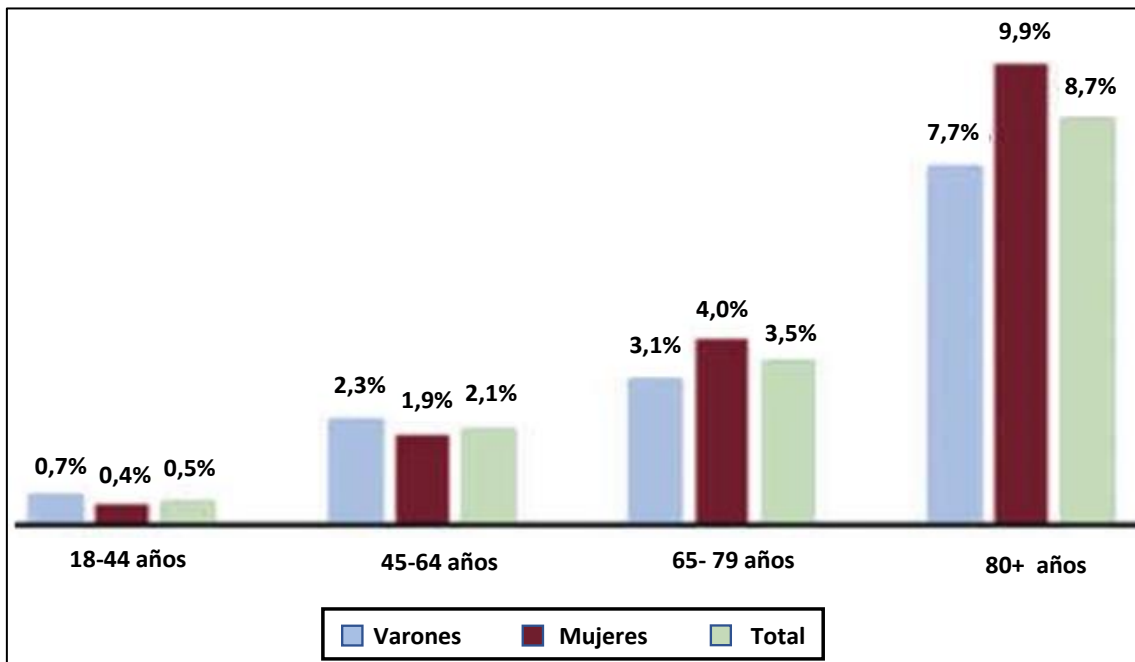
La incidencia de IC, en cambio, se mantiene estable, o incluso parece haber descendido algo en los últimos años como consecuencia de la implantación de programas de prevención cardiovascular y de la mejoría en el tratamiento del síndrome coronario agudo (22). En Europa, la incidencia actual de IC es de alrededor de 3 nuevos casos por 1.000 personas-años en todos los grupos de edad, aumentando a 5 nuevos casos por 1.000 personas-años si consideramos únicamente la edad adulta (21).

Los datos relativos a la epidemiología de la IC en España son similares a los del resto de Europa. En nuestro país, la prevalencia de IC también se incrementa de forma significativa con la edad, llegando a estar cerca del 10% en la población mayor de 80 años, tal y como se puede observar en la figura 2 (23).

La IC constituye, además, la primera causa de ingreso hospitalario en individuos mayores de 65 años en los países desarrollados (24, 25) y, pese a los avances terapéuticos introducidos en los últimos años, sigue asociándose a un pobre pronóstico vital. De acuerdo con los datos del registro europeo de IC, la tasa de mortalidad a 1 año observada en pacientes ambulatorios con IC crónica es del 6,4% y alcanza el 23,6% en

aquellos que requieren una hospitalización por IC aguda descompensada (26). En otros estudios se han comunicado tasas de mortalidad a un año tras una hospitalización por IC que llegan a superar el 30% (27-30) .

Figura 2. Prevalencia de insuficiencia cardíaca en España según el sexo y la edad



Tomado de Sicras-Mainar A, et al. Rev Esp Cardiol. 2022;75(1):31-38.

Por último, cabe señalar que la IC conlleva un empeoramiento significativo de la calidad de vida de los pacientes (31) y se asocia a costes sanitarios elevados, especialmente en sus fases más avanzadas (32-34). Por todos estos motivos, la IC constituye en la actualidad uno de los principales retos para los sistemas de salud a nivel mundial.

1.1.3. Etiología de la insuficiencia cardíaca

La IC constituye la vía final común de muchas enfermedades cardiovasculares diferentes que pueden alterar el funcionamiento del corazón. Existen, por tanto, múltiples causas asociadas al desarrollo de IC, descritas en la tabla 4 (21). Las principales etiologías de IC en nuestro medio son, por su frecuencia, la enfermedad coronaria y la hipertensión arterial (HTA) (35).

Tabla 4. Causas de insuficiencia cardíaca y formas de presentación.

Causas	Ejemplos de formas de presentación
Enfermedad coronaria	Infarto de miocardio, angina o “equivalente a angina”, arritmias
Hipertensión	Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, hipertensión maligna/edema agudo de pulmón
Valvulopatías	Valvulopatía primaria, secundaria o congénita
Arritmias	Taquiarritmias auriculares, arritmias ventriculares
Miocardiopatías	Todas: dilatada, hipertrófica, restrictiva, arritmogénica, periparto, síndrome de tako-tsubo, toxinas (alcohol, cocaína, hierro, cobre)
Cardiopatías congénitas	Transposición de los grandes vasos corregida de forma congénita o quirúrgica, cortocircuitos arteriovenosos, tetralogía de Fallot reparada, anomalía de Ebstein
Infecciones	Miocarditis viral, enfermedad de Chagas, virus de la inmunodeficiencia humana, enfermedad de Lyme
Inducida por fármacos	Antraciclinas, trastuzumab, inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular, inhibidores de los puntos de control inmunitarios, inhibidores de la proteasoma, inhibidores de las proteínas RAF y de la proteincinasa activada por mitógenos
Infiltrativa	Amiloidosis, sarcoidosis, neoplasia
Enfermedades de depósito	Hemocromatosis, enfermedad de Fabry, enfermedad de depósito de glucógeno
Enfermedad endomiocárdica	Radioterapia, fibrosis endomiocárdica/eosinofilia, síndrome carcinoide
Enfermedad pericárdica	Calcificación, infiltrativa
Alteraciones metabólicas	Endocrinas, nutricionales (déficit de tiamina, vitamina B1, selenio), enfermedades autoinmunitarias
Enfermedad neuromuscular	Ataxia de Friedreich, distrofia muscular

Adaptado de McDonagh T, et al. Eur Heart J. 2021; 42(36): 3599-3726

1.1.4. Fenotipos de insuficiencia cardíaca

El criterio que clásicamente se ha utilizado para clasificar a los pacientes con IC es en base a la FEVI. La justificación de ello es que los ensayos clínicos iniciales que mostraron resultados positivos en IC, se hicieron en pacientes con $FEVI \leq 40\%$. La medición de la FEVI es imprecisa al estar sujeta a una significativa variabilidad intra e interobservador.

En la tabla 5 se describen los fenotipos de IC en base a la FEVI según las últimas guías de práctica clínica de IC de la Sociedad Europea de Cardiología (21):

- IC con FEVI preservada (IC-FEp)
- IC con FEVI ligeramente reducida (IC-FElr)
- IC con FEVI reducida (IC-FEr)

Tabla 5. Clasificación de la insuficiencia cardíaca según la fracción de eyección.

IC ^a con fracción de eyección reducida	IC ^a con fracción de eyección ligeramente reducida	IC ^a con fracción de eyección preservada
Síntomas y/o signos	Síntomas y/o signos	Síntomas y/o signos
FEVI ^b $\leq 40\%$	FEVI ^b 41 – 49%	FEVI ^b $\geq 50\%$
^a IC: Insuficiencia cardíaca ^b FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo ^c VI: ventrículo izquierdo		Evidencia objetiva de anomalía estructural y/o funcional cardíaca (disfunción diastólica o sistólica de VI o elevación de presiones de llenado de VI ^c , incluido elevación de péptidos natriuréticos)

Adaptado de McDonagh T, et al. *Eur Heart J.* 2021; 42(36): 3599-3726.

Los grupos definidos en función de la FEVI identifican diferentes fenotipos de pacientes con IC atendiendo a su perfil clínico, tratamiento, y pronóstico (21).

Los pacientes con IC-FEr generalmente son más jóvenes, más frecuentemente varones y presentan una elevada prevalencia de enfermedad arterial coronaria como etiología subyacente. Estos individuos se caracterizan por presentar disfunción sistólica ventricular y su principal forma de muerte es de origen cardiovascular. Las terapias dirigidas a mejorar el pronóstico de los pacientes con IC han demostrado su beneficio clínico sobre todo entre los que presentan este fenotipo (21, 36).

Los pacientes con IC-FEp, en cambio, presentan una edad más avanzada, con una mayor representación de mujeres, con una mayor agregación de comorbilidades y FRCV como HTA, diabetes mellitus (DM) y obesidad, y una alta prevalencia de fibrilación auricular. En su fisiopatología destaca la alteración de la función diastólica y las comorbilidades asociadas juegan un papel central. En este fenotipo de pacientes, la mortalidad de causa no cardiovascular tiene un mayor peso relativo (37).

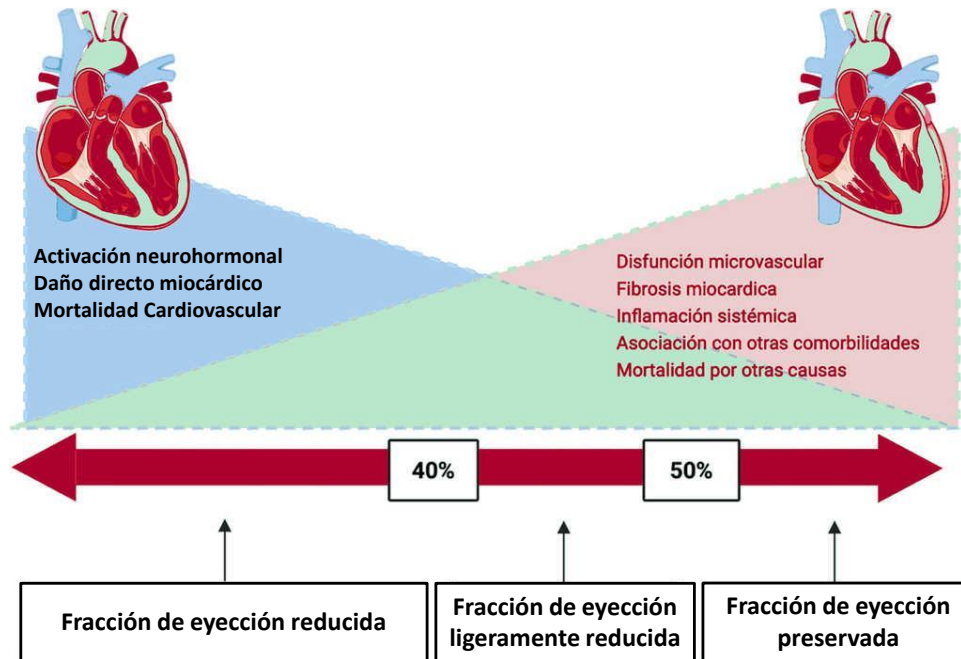
Las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología de IC de 2016 establecieron por primera vez el fenotipo de IC con FEVI intermedia para identificar al grupo de pacientes con FEVI entre el 40 y el 49%, que comparte características tanto con el grupo de IC-FEp como con el de IC-FEr (38). El término empleado para denominar a esta población ha evolucionado en las últimas guías de práctica clínica a IC-FElr (21, 39), debido a que varios subanálisis de ensayos clínicos aleatorizados sugieren que estos pacientes pueden beneficiarse de algunos de los tratamientos que han demostrado un

impacto pronóstico significativo en IC-FEr (39-42). Los pacientes con IC-FElr presentan, en general, un mejor pronóstico que los pacientes con IC-FEr (39).

Por último, dado que el valor de la FEVI puede ser variable a lo largo de la historia natural de la IC, también se ha definido el concepto de IC con FEVI mejorada para denominar a los pacientes que partiendo de una FEVI previa reducida ($\leq 40\%$) experimentan una mejoría mayor o igual al 10% de la misma como respuesta a la optimización terapéutica, de forma que este parámetro se mantiene posteriormente por encima del 40% (19).

De todas formas, la clasificación de los pacientes con IC de acuerdo con puntos de corte de FEVI tiene serias limitaciones para su caracterización clínica, ya que la evidencia actual sugiere que existe un solapamiento considerable de mecanismos subyacentes, fenotipos y respuesta al tratamiento a lo largo de todo el espectro de la FEVI (Figura 3) (43).

Figura 3. Solapamiento de mecanismos, fenotipos y respuesta al tratamiento por todo el espectro de la fracción de eyección en la insuficiencia cardíaca.



Adaptado de Requena-Ibáñez JA, Santos-Gallego CG, Badimón JJ. Rev Esp Cardiol. 2022; 75: 834-842

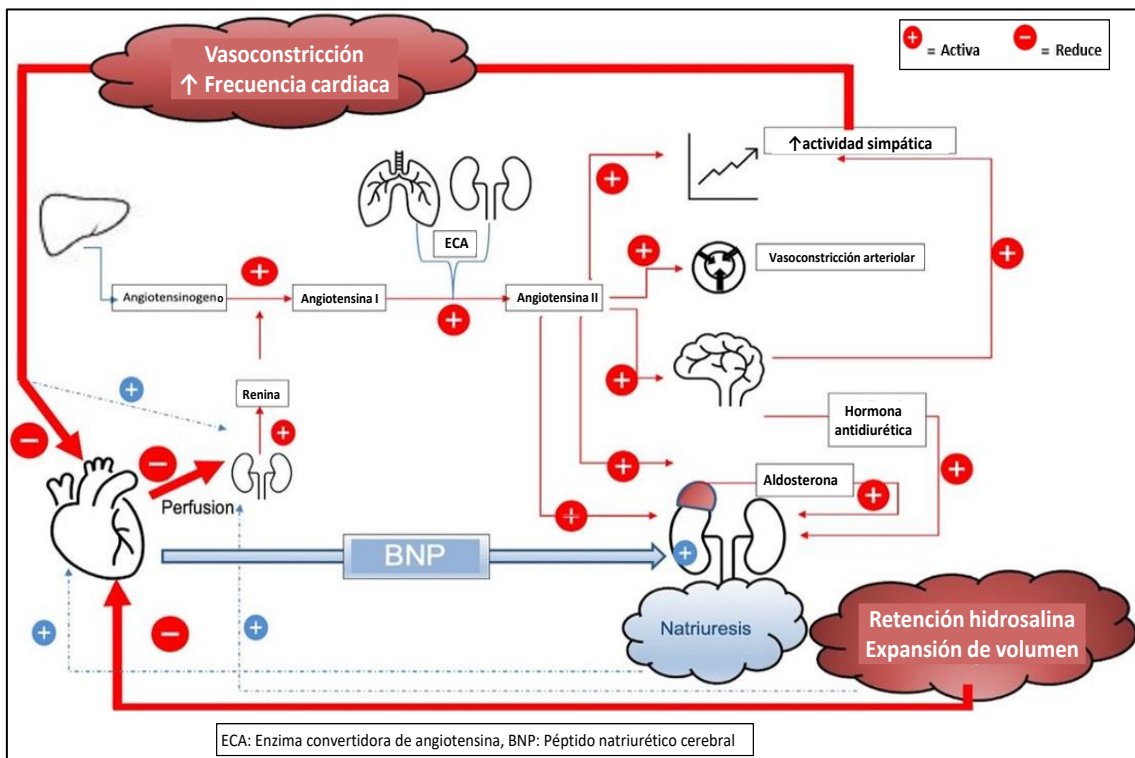
1.1.5. Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca

No existe un único mecanismo que pueda explicar todos los cambios fisiopatológicos, estructurales y funcionales que se producen en los pacientes con IC. El evento inicial que lleva a este síndrome clínico puede ser claramente identificable en algunos individuos –por ejemplo, un infarto agudo de miocardio– pero en otros es el resultado de la contribución de diversos factores, siendo posible en ambos casos una instauración tanto aguda como gradual. Las vías fisiopatológicas que se activan en los pacientes con IC crónica difieren en función del estado de su FEVI, aunque parece existir cierto solapamiento entre los distintos mecanismos subyacentes con predominio de unos u otros, especialmente en la IC-FElr, ya que supone un fenotipo intermedio entre la IC-FEr y la IC-FEp (43).

La fisiopatología de la IC-FEr se caracteriza por daño, disfunción y muerte celular del cardiomiocito, lo que se traduce en un remodelado ventricular excéntrico y un deterioro de la contractilidad cardíaca. Como consecuencia, se activa una respuesta adaptativa neurohormonal cuyo objetivo es compensar la situación hemodinámica, manteniendo la presión arterial sistémica mediante la vasoconstricción y permitiendo la redistribución del flujo sanguíneo a los órganos vitales, así como restaurar el gasto cardíaco gracias al aumento de la contractilidad miocárdica, de la frecuencia cardíaca y de la volemia. Entre los principales mecanismos neurohormonales que intervienen en respuesta a la disminución del gasto cardíaco, cabe destacar la activación del sistema nervioso simpático, del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la hormona antidiurética, así como la liberación de los péptidos natriuréticos (Figura 4). Paradójicamente, el mantenimiento a largo plazo de esta respuesta neurohormonal

tiene efectos deletéreos a nivel del sistema cardiovascular que perpetúan y agravan la situación de IC, de forma que su bloqueo farmacológico constituye la piedra angular del tratamiento que ha demostrado mejorar el pronóstico de los pacientes con IC-FEr (44-48).

Figura 4. Respuesta neurohormonal en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.

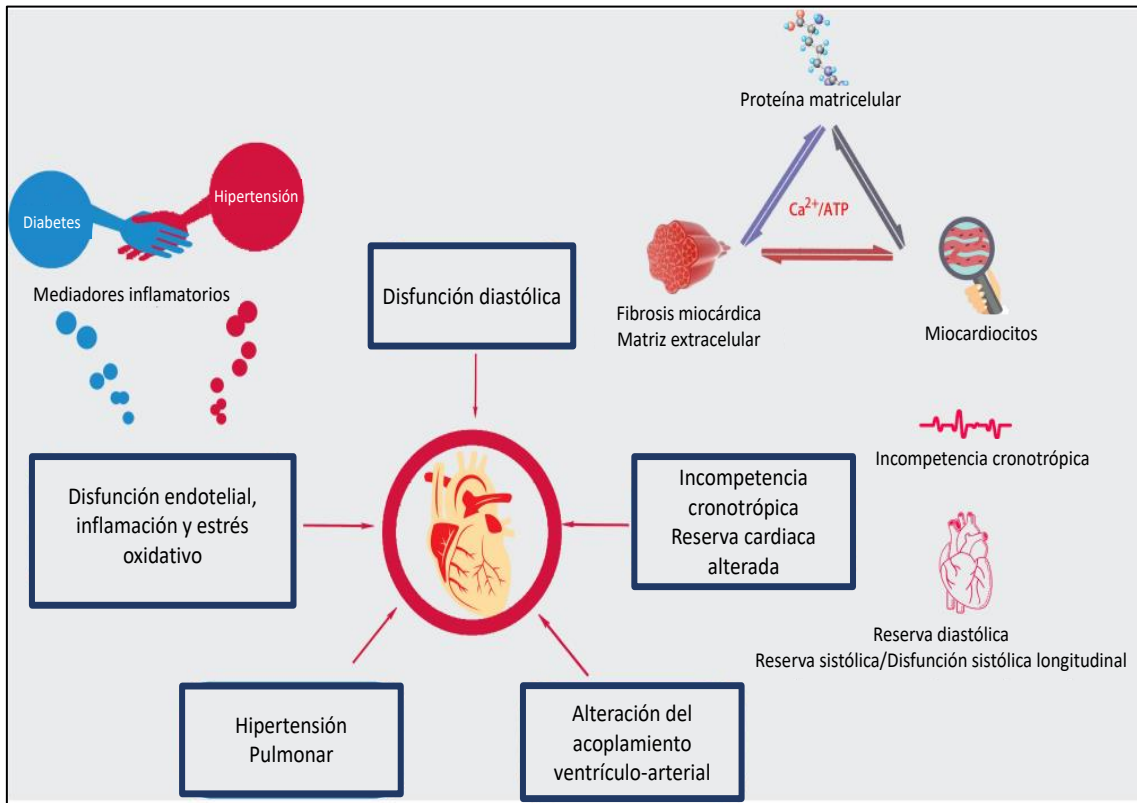


Adaptado de Haydock PM, Flett AS. *Heart* 2022;108:1571-1579.

La fisiopatología de la IC-FEr es más compleja, ya que comprende un grupo muy heterogéneo de pacientes. La evidencia disponible hasta la fecha propone como mecanismo principal la disfunción diastólica miocárdica (45, 49, 50), promovida por la inflamación, el estrés oxidativo y la disfunción endotelial (51-55), que a su vez favorecen

la incompetencia cronotrópica (49, 56-66) y disfunción de la reserva miocárdica (67-70), el desarrollo de hipertensión pulmonar (71-80), y la alteración del acoplamiento ventrículo-arterial (70, 81, 82) (Figura 5). La agregación de diferentes comorbilidades cardíacas y extracardíacas que caracteriza típicamente a los pacientes con IC-FEp juega un papel esencial en la fisiopatología de este síndrome clínico.

Figura 5. Mecanismos fisiopatológicos de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada.



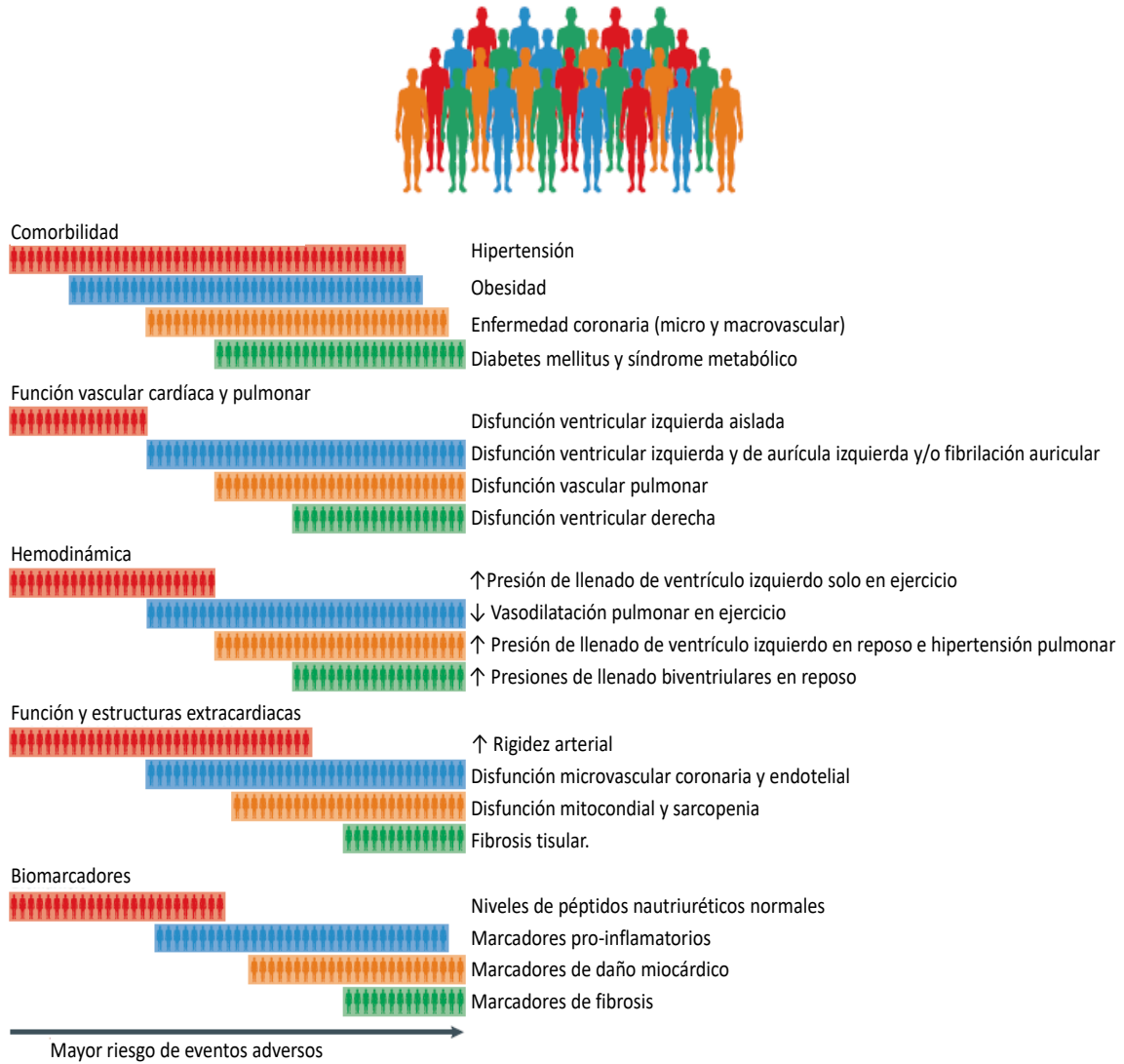
Modificada de Zhou Y, Zhu Y, Zeng J. *Curr Mol Med.* 2023;23(1): 54-62.

Dentro del cuadro clínico general de IC-FEp, se han descrito varios subfenotipos diferenciados en función de la etiología subyacente (36), entre los que se encuentran:

1. IC-FEp-1: relacionada con causa vascular, es decir, asociada con HTA, enfermedad arterial coronaria y disfunción coronaria microvascular.
2. IC-FEp-2: relacionada con cardiomiopatías, como, por ejemplo, pacientes con miocardiopatía hipertrófica o infiltrativa (p.e. Fabry, amiloidosis).
3. IC-FEp-3: relacionada con hipertensión pulmonar o disfunción de ventrículo derecho.
4. IC-FEp-4: relacionada con valvulopatías o alteraciones del ritmo.
5. IC-FEp-5: relacionada con causas extracardiacas, entre ellas, desórdenes metabólicos (DM2, obesidad, síndrome metabólico, etc), situaciones que cursan con gasto cardiaco aumentado (anemia, hepatopatía, hipertiroidismo, o fístulas arteriovenosas), u otras enfermedades (enfermedad renal crónica, radioterapia, etc.).

La heterogeneidad en la fisiopatología de la IC-FEp condiciona un pronóstico diferente según el predominio de unos mecanismos u otros, como se puede apreciar en la Figura 6 (50).

Figura 6. Fenotipo heterogéneo de pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, prevalencia y riesgo de eventos adversos en función de diferentes variables.



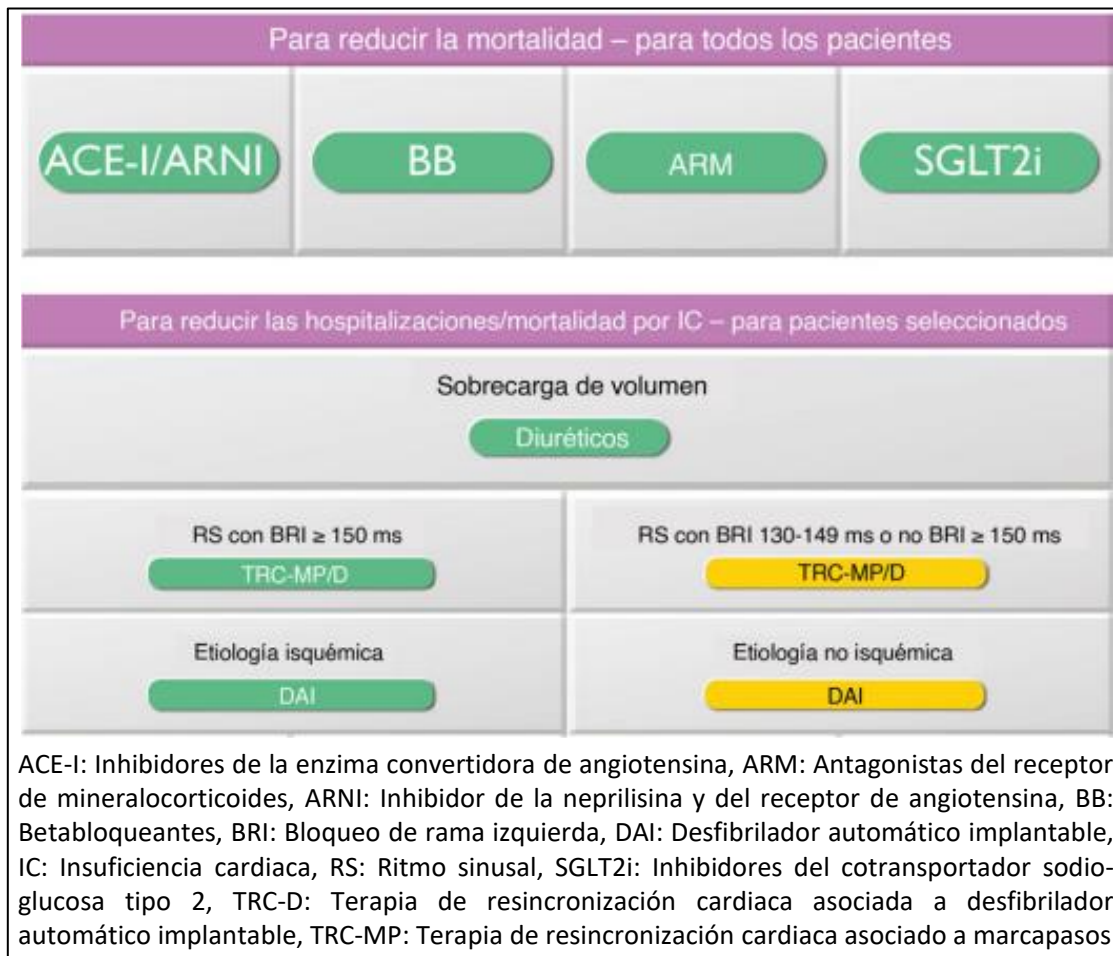
Adaptado de Borlaug B.A. *Nat Rev Cardiol.* 2020 Sep;17(9):559-573.

1.1.6. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca

En todo el espectro de pacientes con IC se recomienda el empleo de diuréticos, siendo de elección los diuréticos de asa, para controlar la congestión con el fin de aliviar síntomas y reducir el riesgo de hospitalización (83), aunque no se dispone de evidencias sólidas que avalen su uso sistemático para mejorar la supervivencia. La rehabilitación cardíaca también tiene un papel importante en todos los pacientes con IC para mejorar su capacidad de ejercicio, su calidad de vida y reducir las hospitalizaciones por IC (21). Con respecto a los tratamientos modificadores del curso de la enfermedad, únicamente los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) han demostrado beneficio en todos los fenotipos de IC independientemente de su FEVI (43, 84-87).

Los pacientes con IC-FEr, adicionalmente, se benefician de fármacos dirigidos al bloqueo de la respuesta neurohormonal y mejoran la supervivencia. Los betabloqueantes, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARAII), el sacubitril-valsartan y los antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM) reducen la mortalidad de estos pacientes. El tratamiento de elección en IC-FEr es la cuádruple terapia con iSGLT-2, betabloqueantes, ARM e IECA o sacubitrilo-valsartan (Figura 3). Otros fármacos con beneficio menor, y con menor evidencia científica, son la ivabradina, y el vericiguat, así como la combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida, especialmente eficaz en pacientes de raza negra (88). Adicionalmente, existen terapias no farmacológicas como el desfibrilador automático implantable o la terapia de resincronización cardíaca que mejoran la supervivencia de ciertos subgrupos de pacientes con IC-FEr (Figura 7) (89).

Figura 7. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.



Adaptado de McDonagh T, et al. Rev Esp Cardiol. 2022;75 (6):523.e1-523.e114

Es importante señalar que en los pacientes con IC con FEVI mejorada es crucial mantener a largo plazo el tratamiento médico óptimo, ya que su suspensión podría suponer un nuevo deterioro de la FEVI (90).

Históricamente, los pacientes con IC-FELr han sido poco representados en los ensayos clínicos aleatorizados que avalan la eficacia del bloqueo neurohormonal en el contexto de la IC. No obstante, algunos análisis por subgrupos de estos estudios muestran un cierto beneficio de betabloqueantes, IECA, ARAII, sacubitrilo-valsartan y

ARM en pacientes con IC-FElr, motivo por el que puede considerarse su uso (21). Más recientemente, los iSGLT-2 sí han demostrado de forma consistente una disminución de la mortalidad y del empeoramiento de la IC en pacientes con IC-FElr, por lo que su uso se recomienda en estos individuos (43, 84, 87).

El tratamiento de la IC-FEp se basa en la prescripción de iSGLT-2 (43, 84, 87), que han demostrado una disminución de la morbimortalidad en todo el espectro de IC independientemente de la FEVI, asociados al tratamiento diurético para control sintomático en caso de que existan síntomas o signos de congestión y a la optimización del tratamiento de las comorbilidades (21). Hasta el momento, no disponemos de evidencia sólida para recomendar el uso sistemático de fármacos bloqueantes de la respuesta neurohormonal en pacientes con IC cuando la FEVI es >50%. Un ensayo clínico aleatorizado reciente (91) incluso ha sugerido que el empleo de betabloqueantes podría empeorar la capacidad funcional de estos pacientes, dada su elevada prevalencia de incompetencia cronotrópica.

RESUMEN: Generalidades en insuficiencia cardíaca

- ❖ *La IC es un síndrome clínico caracterizado por síntomas y/o signos causado por una alteración cardíaca estructural o funcional, y asociado a una elevación de los péptidos natriuréticos o a evidencia objetiva de congestión.*
- ❖ *La prevalencia de IC está en aumento, es la primera causa de ingreso hospitalario en mayores de 65 años en países desarrollados, y su mortalidad continúa siendo elevada. Por tanto, es un problema importante de salud pública.*
- ❖ *Existen múltiples causas asociadas al desarrollo de IC, dado que este síndrome clínico constituye la vía final común a cualquier enfermedad cardiológica.*
- ❖ *Se clasifica según la FEVI en 3 fenotipos con diferente perfil clínico, tratamiento y pronóstico: IC-FEp (FEVI \geq 50%), IC-FElr (FEVI 41 – 49%) e IC-FEr (FEVI \leq 40%).*
- ❖ *Las vías fisiopatológicas en IC difieren en función del fenotipo según la FEVI, si bien existe solapamiento entre ellas, especialmente en la IC-FElr. En la IC-FEr predomina una respuesta neurohormonal adaptativa con la participación del sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina-aldosterona, la hormona antidiurética y los péptidos natriuréticos. La fisiopatología de la IC-FEp es más compleja, siendo el mecanismo principal la disfunción diastólica miocárdica en presencia de otras comorbilidades.*
- ❖ *Se recomienda el empleo de diuréticos en pacientes con congestión para aliviar síntomas y reducir el riesgo de hospitalización. En IC-FEr la cuádruple terapia con betabloqueantes, IECA o sacubitrilo-valsartan, ARM e iSGLT-2 reduce la mortalidad, teniendo menor evidencia en IC-FElr, a excepción de los iSGLT-2 que han demostrado beneficio pronóstico en todos los fenotipos de IC.*

1.2. RELACIÓN ENTRE INSUFICIENCIA CARDIACA Y CÁNCER

1.2.1. Estudios epidemiológicos

Existen varios estudios epidemiológicos que han analizado la incidencia de neoplasias malignas en los pacientes con IC, comparándola con controles sin IC o con la población general de referencia.

La primera investigación relevante en relación a este tema fue desarrollada en Estados Unidos por Hasin et al. (12), quienes siguieron de forma prospectiva una cohorte de individuos sin historia de neoplasia previa con y sin IC, observando que aquellos en los que existía un diagnóstico previo de IC presentaban una mayor incidencia de cáncer y una mayor mortalidad por cáncer. Este mismo grupo llevó a cabo más tarde otro estudio de cohortes prospectivo (11) en pacientes sin historia previa de IC que habían sobrevivido a un infarto de miocardio, observando una mayor incidencia de neoplasias entre los pacientes que desarrollaron IC tras el infarto en comparación con los pacientes sin IC post-infarto.

En Dinamarca, Banke et al. (14), siguieron de forma prospectiva a una cohorte de pacientes ambulatorios con IC sin historia previa de cáncer, observando una incidencia de neoplasias malignas significativamente mayor que la esperada para la población general danesa. Posteriormente, Schwartz et al. (92), basándose en una base de datos administrativa nacional danesa, observaron una mayor incidencia no ajustada de neoplasias en pacientes con IC en comparación con controles sin IC. Sin embargo, en este trabajo, la asociación entre la presencia de IC y el riesgo de cáncer perdió su significación estadística tras el ajuste multivariante en el que se incluyeron variables

clínicas relativas a la comorbilidad de los pacientes y a los fármacos prescritos para el tratamiento de su condición cardiológica, sugiriendo un posible efecto de confusión.

Kwack et al. (15), llevaron a cabo un estudio en Corea del Sur en el que revisaron de forma retrospectiva pacientes con IC, sin historia previa de cáncer, y registraron el desarrollo de neoplasias en el seguimiento comparándolo con un grupo control. De nuevo, se observó un mayor riesgo de cáncer en pacientes con IC.

En Alemania, Roderburg et al. (16), analizaron retrospectivamente la incidencia de cáncer en pacientes con IC frente a una cohorte sin IC, y tras un seguimiento de 10 años obtuvieron resultados similares a los publicados en estudios previos, observando un exceso de riesgo de cáncer entre los pacientes con IC.

Bertero et al. (18), en su estudio retrospectivo realizado en la región italiana de Puglia, también observaron un aumento de la incidencia de cáncer y de la mortalidad relacionada con cáncer en pacientes con IC, en comparación con un grupo control de pacientes sin IC.

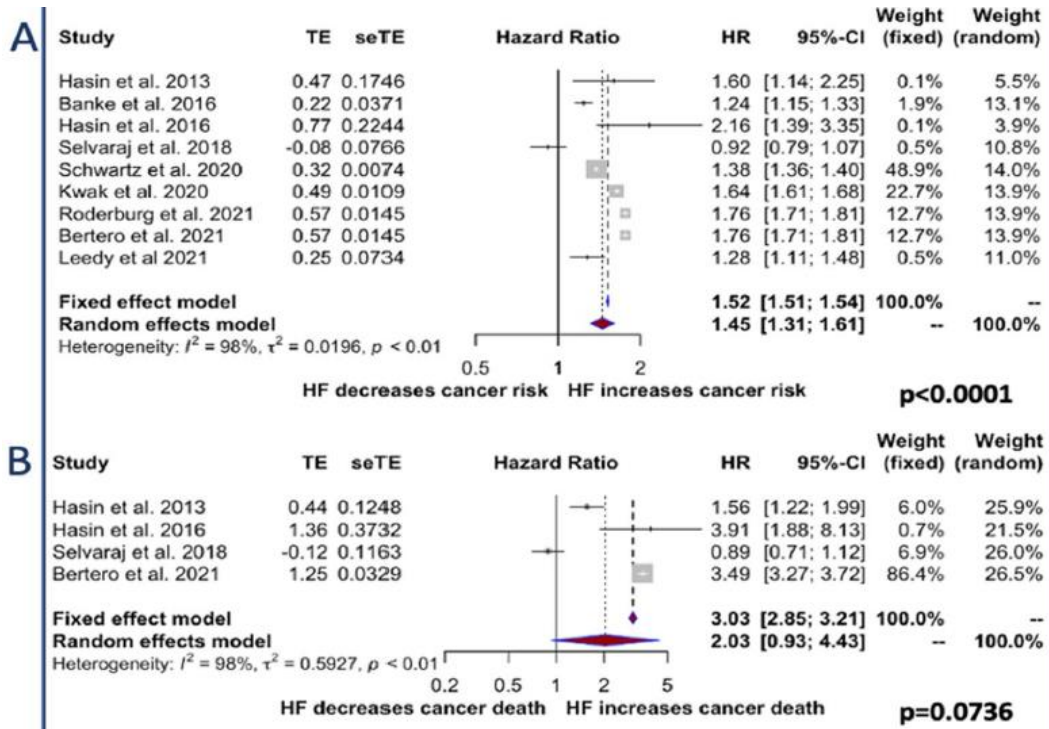
En Estados Unidos, Leedy et al. (93), siguieron de forma prospectiva a una cohorte de mujeres postmenopáusicas, analizando la incidencia de IC y cáncer, detectando un mayor diagnóstico de cáncer en aquellas que habían desarrollado previamente IC.

Resultados contrarios fueron descritos por Selvaraj et al. (94), en su estudio prospectivo basado en un análisis post-hoc de dos ensayos aleatorizados (*“Physicians’ Health Studies I and II”*) (95, 96) que incluyeron evaluaciones de salud anuales en una población de varones en Estados Unidos. En este trabajo, los autores no observaron una

asociación significativa entre el antecedente de IC y el riesgo de desarrollo de cáncer durante el seguimiento a largo plazo.

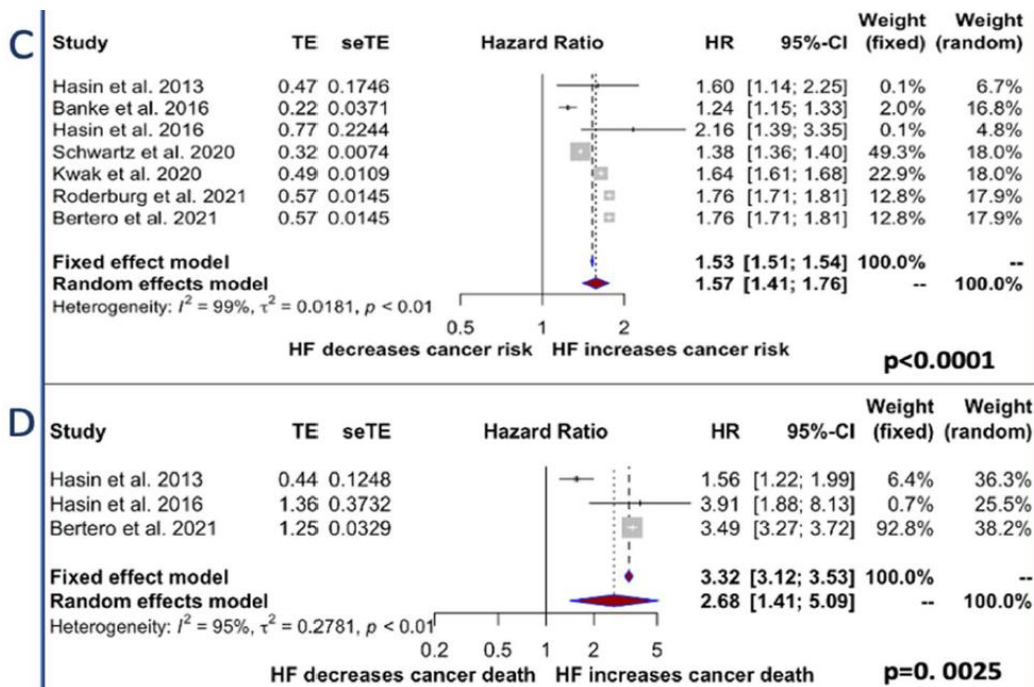
Recientemente se ha publicado un metaanálisis (97) en el que se analizaron de forma conjunta datos procedentes de los estudios comentados con anterioridad (Tabla 6). A pesar de la heterogeneidad observada entre los diferentes trabajos, el resultado global del metaanálisis sugiere que la incidencia de cáncer es significativamente más alta en pacientes con IC en comparación con pacientes sin IC. En este estudio se observó además un incremento de mortalidad relacionada con cáncer entre los pacientes con IC que no alcanzó la significación estadística (Figura 8). Un análisis complementario de los resultados tras excluir los dos estudios en los que se habían reclutado de forma exclusiva personas de un único género –mujeres en uno y hombres en otro–, demostró un exceso de incidencia de cáncer entre los pacientes con IC aun mayor que el observado en el análisis principal, así como un incremento de la mortalidad relacionada con cáncer en estos individuos que esta vez sí resultaba estadísticamente significativo (Figura 9).

Figura 8. Incidencia de cáncer (A) y mortalidad por cáncer (B) en pacientes con y sin insuficiencia cardíaca.



Tomado de Camilli M, et al. Cardiooncology. 2023 Jan 25;9(1):8.

Figura 9. Incidencia de cáncer (C) y mortalidad por cáncer (D) en pacientes con y sin insuficiencia cardíaca, excluyendo estudios que no incluían ambos sexos.



Tomado de Camilli M, et al. Cardiooncology. 2023 Jan 25;9(1):8

1.2.2. Hipótesis que podrían explicar el riesgo de desarrollo de neoplasias en pacientes con insuficiencia cardíaca

Si bien no hay una teoría definitiva que explique por completo la relación entre la IC y cáncer, se han propuesto varias hipótesis que podrían justificar el exceso de incidencia de neoplasias malignas que presentan los pacientes con IC. Estas teorías se basan en observaciones clínicas y estudios epidemiológicos, pero las posibles bases biológicas subyacentes aún no se conocen en profundidad.

Por un lado, se ha planteado que el incremento del número de diagnósticos de cáncer en pacientes con IC podría no deberse a un incremento real de la incidencia de neoplasias, si no que, a raíz de la reducción de la mortalidad cardiovascular que conlleva la mejora de los tratamientos cardiológicos, estos pacientes alcanzan edades avanzadas lo que hace más probable el desarrollo de tumores malignos (98). A este hecho podría sumarse un posible sesgo de vigilancia, ya que los pacientes con IC tienen con frecuencia un seguimiento clínico más estrecho que la población general, lo que facilitaría el diagnóstico de otras patologías asociadas. Algunas pruebas diagnósticas y medidas terapéuticas que se aplican de forma habitual en pacientes con IC pueden ayudar a desenmascarar tumores ocultos, tal y como muestra la Tabla 6 (99).

Tabla 6. Estudios complementarios y tratamientos que pueden desenmascarar tumores ocultos en pacientes con insuficiencia cardíaca.

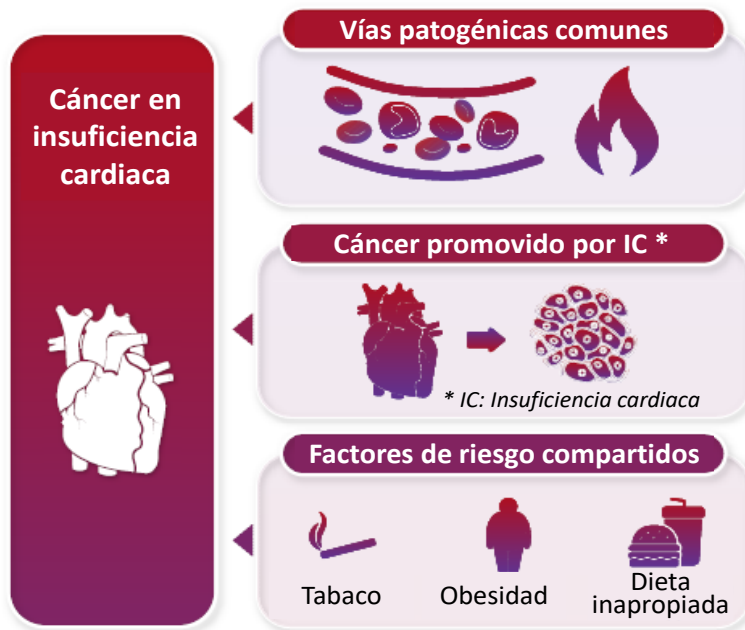
Test/drugs	Indication/reason	Form of cancer that may be detected
Chest X-ray	Dyspnoea Control for ICD leads	Lung cancer Lymphoma
Chest CT scan	Suspicion for PE Pre-ablation (LA appendage, anatomy of pulmonary veins) Anatomy of aorta	Lung cancer Lymphoma Oesophageal cancer Gastric cancer Liver cancer and metastases
Cardiac MRI	Cardiomyopathies Congenital heart disease	Lung cancer Lymphoma Oesophageal cancer Gastric cancer Liver cancer and metastases AL amyloidosis
PET scan	Endocarditis (valvular, PM/ICD, PM/ICD leads)	All forms of cancer
Lab tests	Haemoglobin, MCV, iron, TSAT	Gastrointestinal cancers Genitourinary cancers Lymphoma, leukaemia Liver cancer Hepatic metastases of other cancers
	Liver tests	
	BSR CRP	Lymphoma, leukaemia
Use of antithrombotic drugs	CAD, AF, prosthetic material (valves)	Gastrointestinal cancers Genitourinary cancers

AF: Fibrilación auricular, BSR: Velocidad de sedimentación globular, CAD: Enfermedad arterial coronaria, CRP: Proteína C reactiva, CT: Tomografía computerizada, ICD: Desfibrilador automático implantable, LA: Aurícula izquierda, MCV: Volumen corpuscular medio, MRI: Resonancia magnética, PE: Embolismo pulmonar, PET: Tomografía por emisión de positrones, PM: Marcapasos, TSAT: Saturación de transferrina

Tomado de de Boer RA et al. *Eur J Heart Fail.* 2020 Dec;22(12): 2272-2289

Por otro lado, existen varias teorías biológicas (Figura 10) que intentan explicar la posible relación existente entre cáncer e IC. Ambas patologías comparten factores predisponentes y vías fisiopatológicas comunes; además, existe cierta evidencia que apunta a que la IC podría promover por sí misma la carcinogénesis (3, 98-100).

Figura 10. Posibles causas de la asociación entre cáncer e insuficiencia cardíaca.



Adaptado de Ameri P, Bertero E, Meijers WC. *Eur Heart J.* 2023 Apr 1;44(13):1133-1135.

Por último, se ha propuesto que algunos fármacos empleados en el tratamiento de la IC podrían mejorar también la supervivencia de pacientes con cáncer, mientras que otros podrían asociarse a un mayor riesgo de cáncer. No obstante, los estudios realizados en este sentido muestran resultados controvertidos (3, 98, 99).

Es importante destacar que las teorías que pretenden explicar la posible asociación existente entre IC y cáncer no se han demostrado de forma concluyente, por lo que continúan sujetas a investigación. La relación entre la IC y el cáncer es compleja y se requieren estudios adicionales para comprender completamente los mecanismos que subyacen a la misma.

A continuación, profundizaremos en la exposición de cada una de las principales hipótesis que se han propuesto para explicar la relación entre IC y cáncer.

1.2.2.1. Vías fisiopatológicas comunes

El estrés oxidativo y la inflamación están implicados en la patogénesis del cáncer y de la IC, contribuyendo a cambios celulares genéticos y epigenéticos que promueven un microambiente proclive al desarrollo de neoplasias y favorecen la progresión tumoral. La inflamación crónica es un hallazgo característico de ambas entidades; de hecho, se han detectado niveles circulantes elevados de citoquinas proinflamatorias tanto en pacientes con IC como en pacientes con cáncer (101-103). Por una parte, la respuesta inflamatoria crónica induce disfunción endotelial y fibrosis (104, 105) y puede agravar la progresión de la IC. Por otra parte, es bien conocido el papel de la inflamación como mediador en la transformación maligna de las lesiones tumorales y en el desarrollo de metástasis (106, 107).

En el estudio CANTOS, el tratamiento con canakinumab, un anticuerpo monoclonal que bloquea la acción de la interleucina 1 β , ha demostrado reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares y de cáncer en personas con historia de infarto agudo de miocardio y evidencia de inflamación, revelada por la presencia de niveles plasmáticos elevados de proteína C reactiva. Esta disminución del riesgo de eventos cardiovasculares se relacionó con la dosis de canakinumab y con la magnitud de la reducción de los marcadores inflamatorios como respuesta al tratamiento (108). Adicionalmente, en subanálisis posteriores de este mismo estudio se objetivó que los pacientes que recibieron canakinumab presentaron una menor incidencia de cáncer de pulmón y de mortalidad atribuible al cáncer (109), además de una menor incidencia de hospitalización por IC y de mortalidad atribuible a la IC (110).

La IC se caracteriza por un desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno y la capacidad del organismo para neutralizarlas, por lo que el estrés oxidativo resultante puede dañar el ADN y otros componentes celulares, lo que aumenta el riesgo de mutaciones genéticas y de desarrollo de cáncer (111-113). Adicionalmente, tanto las células neoplásicas como las células cardíacas modifican su metabolismo energético en respuesta al estrés, y en ambas situaciones es necesaria la oxidación de la glucosa y la glucólisis para asegurar provisiones de ATP. Las células tumorales pueden convertir la glucosa en lactato incluso en presencia de niveles de oxígeno suficientes como para mantener un metabolismo aerobio, lo que se conoce como efecto Warburg (114). En condiciones fisiológicas, las células miocárdicas emplean ácidos grasos de forma predominante para obtener energía (115). Sin embargo, en un estado de IC, los cardiomiocitos modifican su metabolismo hacia un mayor consumo de glucosa para adaptarse a la sobrecarga de presión (116, 117). Por tanto, tanto en el cáncer como en la IC se produce una variación en el metabolismo celular dirigido hacia la síntesis de precursores anabólicos para soportar la proliferación tumoral y la hipertrofia miocárdica, respectivamente.

Finalmente, la angiogénesis también es un proceso involucrado en la fisiopatología tanto de la IC como del cáncer. En el paciente con IC se produce un aumento en la demanda miocárdica de oxígeno que estimula inicialmente la expansión microvascular gracias a la secreción de factores angiogénicos, como el factor de crecimiento del endotelio vascular y la angiopoyetina 1 y 2 (118). En el caso del cáncer, la angiogénesis es crucial para el crecimiento tumoral y su diseminación (119).

1.2.2.2. Factores de riesgo comunes

La IC y el cáncer comparten varios factores de riesgo que predisponen a ambas patologías, como la edad, el tabaco, el sedentarismo, la obesidad, la HTA y la DM (102, 103, 120-123). La Tabla 7 resume los *hazard ratio* (HR) de los factores de riesgo que se asocian a una mayor incidencia tanto de IC como de cáncer, de acuerdo con varios estudios previos (102, 124-127).

El tabaco es el factor de riesgo más fuertemente relacionado con el cáncer y con la enfermedad coronaria, que a su vez es una de las causas más frecuentes de IC. Adicionalmente, el hábito de fumar es considerado la principal causa de mortalidad evitable (128), siendo las principales causas de muerte relacionada con el tabaco el cáncer de pulmón y la enfermedad cardiovascular.

Tabla 7. Hazard ratio (intervalo de confianza 95%) de diferentes factores de riesgo asociados con la incidencia de insuficiencia cardíaca o cáncer.

Factor de riesgo	Incidencia de insuficiencia cardíaca ^a	Incidencia de cáncer
Índice de masa corporal (kilogramos/metro ²)	1,03 (1,01-1,06)	1,08 (1,06-1,10)
Tabaco	1,84 (1,46-2,32)	1,68 (1,65-1,72)
Diabetes Mellitus	1,41 (1,12-1,79)	1,10 (1,03-1,18)
Hipertensión arterial	1,65 (1,33-2,06)	1,03 (0,98-1,09)
Frecuencia cardíaca ^b	1,02 (1,01-1,03)	1,09 (1,01-1,18) ^c

^a Población a estudio (Health ABC, PREDICTOR, PROSPER)

^b Hazard ratios expresados por aumento 1 unidad en factores de riesgo continuos

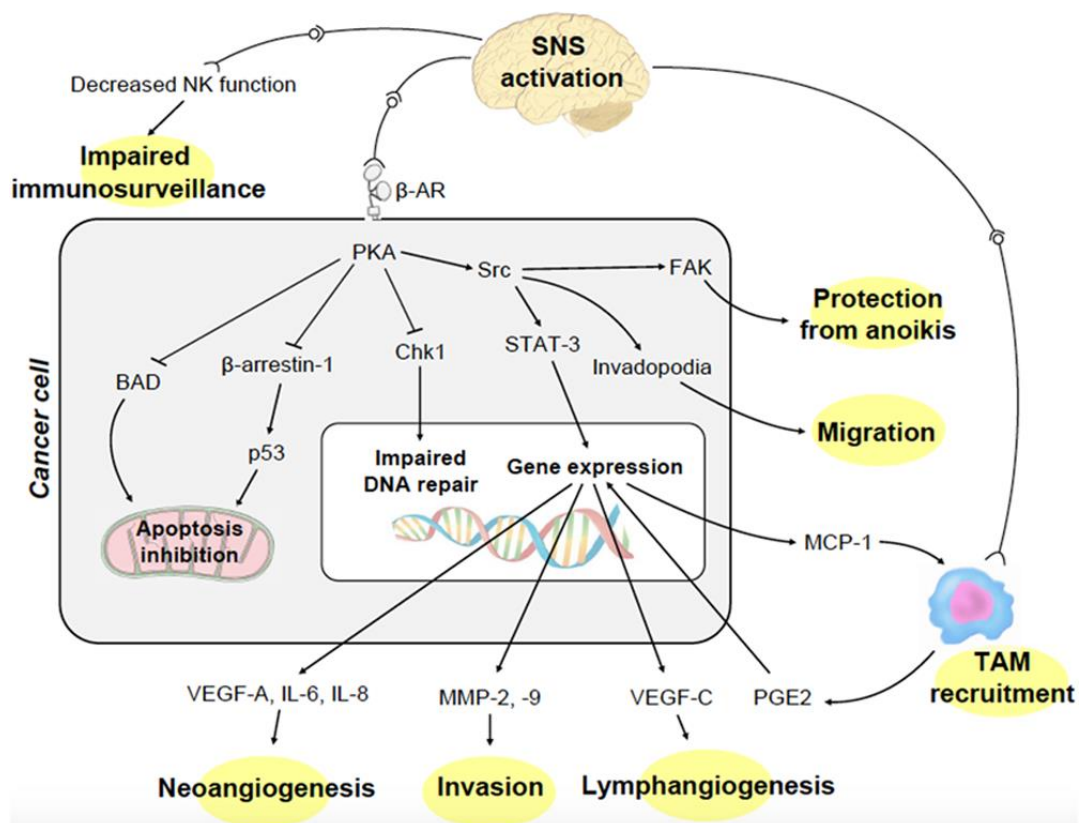
^c por incremento 10 latidos por minuto

Adaptado de Boer RA, et al. *Eur J Heart Fail.* 2019 Dec;21(12):1515-1525.

1.2.2.3. Cáncer promovido por insuficiencia cardíaca

Se ha sugerido que algunos mecanismos implicados en la fisiopatología de la IC pueden promover la carcinogénesis (11, 12, 14, 129-133). En este sentido, podrían jugar un papel importante la activación crónica del sistema nervioso simpático (Figura 11) y del sistema renina-angiotensina-aldosterona (Figura 12), así como el estado inflamatorio crónico asociado a la IC (101, 134, 135).

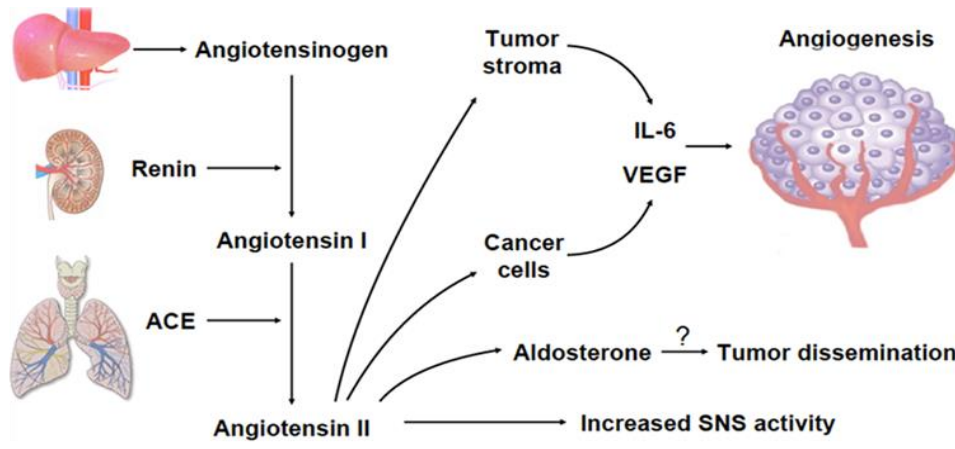
Figura 11. Efectos del sistema nervioso simpático en el cáncer.



BAD: Inductor de muerte asociado a BCL2, β -AR: Receptor β -adrenérgico, Chk-1: Quinasa de punto de control 1, FAK: Quinasa de adhesión focal, IL: Interleucina, MCP-1: Proteína 1 quimioatrayente de monocitos, MMP: Metaloproteasa de la matriz, NK: *Natural killer*, PGE2: Prostaglandina E2, PKA: Proteína quinasa A, SNS: Sistema nervioso simpático, STAT-3: transductor de señal y activador de la transcripción 3, TAM: Macrófagos asociados a tumores, VEGF: Factor de crecimiento del endotelio vascular.

Tomado de Bertero E, et al. *Circulation*. 2018 Aug 14;138(7):735-742

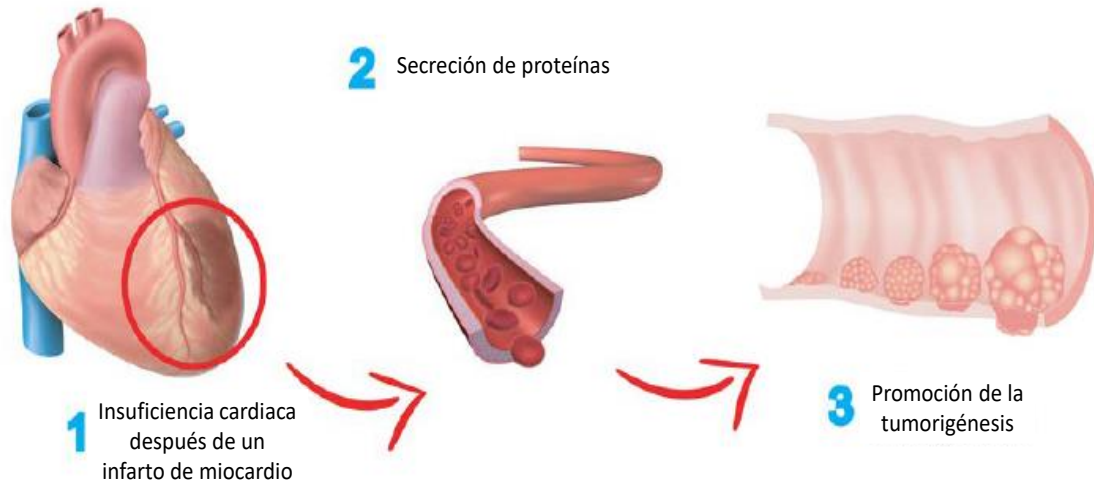
Figura 12. Efectos del sistema renina-angiotensina-aldosterona en el cáncer.



Tomado de Bertero E, et al. *Circulation*. 2018 Aug 14;138(7):735-742

Otra hipótesis propuesta para explicar la asociación entre IC y cáncer se centra en el hecho de que, ante una situación de IC, el corazón puede secretar una serie de factores circulantes (136, 137) entre los que se encuentran el factor de necrosis tumoral- α , la interleukina 6, la interleukina 1 y el factor de crecimiento vascular endotelial, que ejercen diferentes efectos extracardiacos y pueden favorecer el crecimiento tumoral (102). Un estudio preclínico (138) demostró que ratones con predisposición genética al desarrollo de neoplasias intestinales presentaban un mayor número de tumores y mayor crecimiento de éstos tras provocarles un infarto de miocardio extenso complicado con IC secundaria (Figura 13). Además, los autores identificaron varias proteínas asociadas con la proliferación de las células del cáncer de colon (serpinA3 y A1, fibronectina, ceruloplasmina y paraoxonasa 1) cuyos niveles circulantes eran más elevados en pacientes con IC en comparación con controles sanos sin IC.

Figura 13. Las proteínas secretadas en la insuficiencia cardíaca tras un infarto de miocardio extenso promueven la tumorigénesis.



Adaptado de Meijers WC et al. *Circulation*. 2018 Aug 14;138(7):678-691

1.2.2.4. Fármacos en insuficiencia cardíaca y riesgo de cáncer

Otro de los factores que podría explicar la asociación entre IC y riesgo de cáncer es un hipotético efecto proneoplásico de algunos de los fármacos empleados para el tratamiento de los pacientes con IC.

Se han publicado datos controvertidos con respecto a una posible asociación entre el empleo de IECA y el riesgo de neoplasias. Algunos trabajos observacionales sugieren que los pacientes que reciben IECA podrían estar expuestos a un mayor riesgo de cáncer de pulmón (14, 139-143) que se justificaría por un incremento crónico de los niveles de bradicinina a nivel del parénquima pulmonar; sin embargo, otros estudios han llegado a la conclusión contraria (144-146). La información disponible con respecto al posible riesgo oncológico asociado al tratamiento con ARA II también es contradictoria. Un primer metaanálisis sugirió que el tratamiento con telmisartán podría asociarse con

un incremento del riesgo global de cáncer (147), pero este resultado no ha sido confirmado en estudios posteriores (148-150).

El empleo de hidroclorotiazida se ha asociado con un incremento del riesgo de cáncer de piel no melanoma, especialmente del subtipo de células escamosas. El principal mecanismo causal que explicaría esta asociación es la fotosensibilidad inducida por el fármaco, que puede hacer que la piel sea más sensible a la radiación solar ultravioleta. Este aparente efecto proneoplásico no se ha observado con otros diuréticos tiazídicos como clortalidona o indapamida (151-153).

Finalmente, el tratamiento con betabloqueantes, espironolactona o diuréticos de asa no parece aumentar el riesgo de desarrollo de neoplasias (148, 154, 155).

RESUMEN: Relación entre insuficiencia cardíaca y cáncer

- ❖ *La evidencia actual sugiere que los pacientes con IC tienen un riesgo más elevado que la población general para el desarrollo de neoplasias.*
- ❖ *La reducción en la mortalidad cardiovascular gracias a la mejora en los tratamientos, permite que los pacientes con IC alcancen edades avanzadas, aumentando la probabilidad de desarrollar tumores malignos.*
- ❖ *Los pacientes con IC tienen un seguimiento más estrecho que la población general, facilitando la detección de otras enfermedades, y adicionalmente algunas terapias y/o pruebas diagnósticas en IC pueden desenmascarar tumores ocultos.*
- ❖ *Las principales hipótesis que intentan explicar los mecanismos por los que los pacientes con IC tienen un mayor riesgo de desarrollo de cáncer, se centran en la posibilidad de vías fisiopatológicas comunes, en la presencia de factores de riesgo que predisponen a ambas entidades, en la posibilidad de que la IC por sí misma pueda promover la carcinogénesis, y en el uso de ciertos fármacos empleados en el tratamiento de la IC.*

2. JUSTIFICACIÓN

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Como se ha expuesto previamente, la IC y el cáncer encabezan la lista de las causas de morbilidad y mortalidad en nuestro medio (1, 2). En Europa, las tasas anuales de mortalidad relacionadas con IC son del 23,6% en pacientes con IC aguda y del 6,4% en pacientes con IC crónica (26), mientras que el cáncer es el responsable de más del 25% de las muertes en la población general (156).

Adicionalmente, la prevalencia tanto de IC como de cáncer se está incrementando de forma progresiva (1) debido al envejecimiento poblacional, a una incidencia creciente de los factores de riesgo para estas patologías y a una prolongación de la supervivencia tras el diagnóstico, gracias a la mejora en los tratamientos curativos y/o estabilizadores de las mismas.

Por otro lado, la asociación de IC y cáncer en un mismo paciente supone un reto terapéutico. Con cierta frecuencia, los pacientes con cáncer en los que coexiste IC no reciben los tratamientos oncológicos estándar por dudas acerca de su tolerancia, lo que podría afectar de forma negativa al pronóstico de la neoplasia (157). La asociación inversa también puede darse en algunos casos, de tal manera que la fragilidad y la reducción de la expectativa vital asociada al cáncer puede condicionar que un paciente con IC y una neoplasia activa no reciba el tratamiento con fármacos o dispositivos que ha demostrado mejorar el pronóstico cardiovascular, por futilidad o por miedo a la posible aparición de efectos adversos.

Como consecuencia, el impacto de la asociación de IC y cáncer, tanto en términos de salud como a nivel socioeconómico, es lo suficientemente importante como para que la investigación en este ámbito suscite interés.

En los últimos años, el campo de la cardio-oncología se ha centrado en la prevención y el tratamiento de la enfermedad cardiovascular en supervivientes de neoplasias que han recibido tratamiento oncológico cardiotóxico, alcanzando la evidencia científica suficiente para la elaboración guías de práctica clínica con recomendaciones específicas para estas situaciones (4). De esta forma, se puede identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de cardiotoxicidad con vistas a realizar un seguimiento más cercano y dirigido a la búsqueda activa de posibles complicaciones cardiovasculares, logrando un diagnóstico precoz en el caso de que éstas aparezcan y permitiendo una individualización tanto del tratamiento cardiológico como oncológico para mejorar su pronóstico (4).

Sin embargo, hasta el momento no disponemos de información suficiente sobre la relación inversa, es decir, sobre el posible papel de la IC como factor predisponente para el desarrollo de enfermedades neoplásicas, que es la hipótesis de trabajo central de esta Tesis Doctoral. Los estudios realizados en este sentido, además, muestran resultados controvertidos (3, 11-18). La confirmación de la posible asociación entre la presencia de IC y una mayor incidencia de cáncer justificaría un mayor nivel de vigilancia en estos individuos para favorecer un diagnóstico precoz de la patología neoplásica, hecho relevante habida cuenta de su clara relación con el pronóstico. Además, la identificación de factores de riesgo de cáncer específicos en los pacientes con IC ayudaría a individualizar la estrategia de seguimiento clínico en estos casos. Por último,

el conocimiento del impacto de las neoplasias sobre el pronóstico de los pacientes con IC podría contribuir a mejorar su manejo terapéutico y los resultados clínicos.

3. HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

La hipótesis general de este proyecto de investigación es que la IC constituye un factor de riesgo que se asocia a un incremento significativo de la incidencia de neoplasias malignas.

4. OBJETIVOS

4. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

El presente estudio se ha planteado con la intención de responder a los siguientes **objetivos principales**:

1. Estimar la incidencia de neoplasias malignas de nuevo diagnóstico en pacientes con IC y compararla con la estimada para la población general española de la misma edad y sexo.
2. Identificar factores de riesgo que se asocian con el desarrollo de neoplasias malignas de nuevo diagnóstico en pacientes con IC.
3. Analizar el impacto pronóstico que conlleva la aparición de una neoplasia maligna de nuevo diagnóstico en el curso evolutivo de los pacientes con IC.

Adicionalmente, buscando una mejor caracterización de la asociación existente entre IC y cáncer, hemos planteado los siguientes **objetivos secundarios**:

1. Comparar las características clínicas de los pacientes con IC en función de la presencia o ausencia de neoplasias malignas, tanto remotas como de nuevo diagnóstico.
2. Analizar el impacto pronóstico que conlleva la presencia de una neoplasia maligna remota en los pacientes con IC.
3. Estimar la mortalidad atribuible a cáncer en los pacientes con IC y compararla con la estimada para la población general española de la misma edad y sexo.

4. Describir la estrategia de tratamiento oncológico que se ofrece a los pacientes con IC que desarrollan neoplasias malignas de nuevo diagnóstico durante su curso evolutivo.

5. METODOLOGÍA

5. METODOLOGÍA

5.1. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Hemos realizado un estudio observacional retrospectivo unicéntrico basado en la cohorte histórica de pacientes ambulatorios referidos a la unidad clínica especializada de IC del Servicio de Cardiología del CHUAC desde el 1 de enero de 2010 hasta el 31 de diciembre de 2019.

El Comité de Ética de la Investigación Clínica de A Coruña-Ferrol (Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia) aprobó el protocolo de estudio (Anexo 3). Este trabajo se incluye en la línea de investigación en IC Avanzada y Trasplante Cardíaco del Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), que cuenta con una base de datos clínicos, así como una colección de muestras biológicas registrada en el Registro Nacional de Biobancos (Código C. 0000419) conforme a la legislación vigente, previa obtención del pertinente consentimiento informado de los sujetos participantes (Anexo 4). Dada la naturaleza observacional y retrospectiva del presente estudio, no se solicitó un consentimiento informado específico adicional para el mismo.

5.2. FUENTES DE INFORMACIÓN

Los datos analizados en esta investigación se obtuvieron en su mayor parte a partir de la aplicación informática *Sistema Inteligente de Monitorización de Insuficiencia Cardíaca* (SiMON-IC®), que es un gestor de historias clínicas desarrollado por el Servicio de Informática del CHUAC en colaboración con la Unidad de IC. Esta aplicación incluye

una base de datos prospectiva que se actualiza de forma periódica por personal de apoyo a la investigación y en la que se recoge de forma exhaustiva información relativa a características clínicas basales, pruebas complementarias, tratamiento y eventos clínicos adversos de todos los pacientes con IC que se remiten a nuestra unidad asistencial, desde la fecha de la primera visita en la consulta externa hasta la finalización del seguimiento. Varias publicaciones previas de nuestro grupo se han basado en la información recogida en esta base de datos (158-160).

Dado que algunas variables clínicas de interés para la presente investigación – por ejemplo, aquellas relacionadas con los nuevos diagnósticos de cáncer– no se recogen de forma sistemática en la base de datos SiMON-IC®, la información necesaria para el estudio se completó mediante una revisión individualizada de todas las historias clínicas de los pacientes incluidos en el mismo mediante la aplicación informática IANUS®, historia clínica electrónica del Servicio Galego de Saúde (SERGAS).

En el Anexo 2 se adjunta una descripción detallada de las aplicaciones informáticas SiMON-IC® y IANUS®.

5.3. RECOGIDA DE VARIABLES

Se recogieron variables clínicas, analíticas y relativas a estudios complementarios en el momento de la primera visita a la consulta de IC de todos los pacientes incluidos en este trabajo de investigación.

Entre las variables clínicas analizadas se incluyeron la edad, el sexo, datos referentes a la situación clínica del paciente como la clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) y la FEVI y variables relativas al tratamiento farmacológico y no farmacológico. Concretamente, se registró la prescripción basal de diurético, ARM, betabloqueantes, IECA, ARAII, sacubitril-valsartan, digoxina o ivabradina, así como la indicación de desfibrilador automático implantable. Asimismo, se analizaron la presencia de FRCV como HTA, DM, dislipemia, historia de tabaquismo y/o enolismo e índice de masa corporal, los antecedentes de enfermedad coronaria y fibrilación auricular y otras comorbilidades como la historia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), arteriopatía periférica e ictus. La *historia previa de neoplasia (i.e., neoplasia remota)* se definió como cualquier neoplasia maligna cuyo diagnóstico ya se hubiese establecido con anterioridad a la primera visita del paciente en la Unidad de IC. No se consideraron en esta definición las lesiones preneoplásicas ni las neoplasias benignas.

Con respecto a los parámetros de laboratorio, se recogieron los valores plasmáticos de hemoglobina, creatinina, porción N-terminal del propéptido natriurético tipo B (NT-proBNP) y tasa de filtrado glomerular estimada mediante la fórmula de Cockcroft-Gault que constaban en la analítica más reciente previa a la primera visita del paciente en la consulta de IC.

Se recogieron de forma sistemática los nuevos diagnósticos de neoplasias malignas durante el seguimiento a largo plazo de los pacientes con IC. En aquellos pacientes que desarrollaron neoplasias de nuevo diagnóstico se recogió asimismo la edad del paciente en el momento del diagnóstico del cáncer, el tiempo desde la primera

consulta hasta el diagnóstico de cáncer, la localización del tumor, el tipo de tratamiento ofrecido (cirugía, radioterapia, quimioterapia y/o hormonoterapia) y su objetivo inicial (curativo o paliativo), así como la aparición de recidivas y la curación oncológica.

5.4. SEGUIMIENTO Y DESENLACES CLÍNICOS

El seguimiento de los pacientes del estudio comprendió desde la primera visita clínica en la Unidad de IC hasta la fecha de muerte o trasplante cardíaco. En el caso de los pacientes que continuaban vivos y sin trasplante cardíaco, el seguimiento se completó el día 31 de julio de 2021.

Se definió *cáncer de nuevo diagnóstico* como la aparición de una nueva neoplasia maligna diagnosticada durante el seguimiento a largo plazo, esto es, posteriormente a la primera visita clínica del paciente en la Unidad de IC. En esta definición no se incluyeron neoplasias benignas ni lesiones preneoplásicas. La recidiva tumoral y la diseminación de una neoplasia previa a otras localizaciones distintas a la del tumor primario no se contabilizaron como eventos repetidos.

Para el cálculo de la incidencia de cáncer de nuevo diagnóstico, las *neoplasias de piel de tipo no melanoma* no se tuvieron en cuenta como eventos, con el objetivo de establecer una comparación de los resultados de nuestro estudio con los esperados para la población general española en base a las estimaciones realizadas por el Observatorio Global del Cáncer (*Global Cancer Observatory*, GLOBOCAN) (161), que excluye específicamente este tipo de tumor de la definición de neoplasia maligna. En el Anexo 5 se puede consultar información adicional acerca del GLOBOCAN.

El evento *curación oncológica* se definió como el alta del paciente de la consulta de seguimiento de su neoplasia (Oncología u otras) motivada por la remisión completa de la patología tumoral.

Se recogieron las causas de muerte de los pacientes incluidos en el estudio durante el seguimiento a largo plazo. Se consideraron *muertes por causa cardiovascular* las causadas por IC refractaria, arritmias, síndrome coronario agudo, enfermedad cerebrovascular, tromboembolismo arterial o venoso, arteriopatía periférica o complicaciones derivadas de un procedimiento cardiovascular, así como las muertes súbitas inexplicadas. En pacientes que fallecieron tras el diagnóstico de una neoplasia maligna, se asumió el cáncer como responsable de la muerte salvo que se hubiese identificado otra causa que lo justificase.

5.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Dado el carácter observacional y retrospectivo del estudio, no se realizó una estimación previa del tamaño muestral, sino que se incluyeron de forma sistemática todos los pacientes con IC que cumplieron los criterios de inclusión durante el periodo que comprendió la investigación.

En este trabajo las variables cualitativas se expresan como proporciones, mientras que las variables cuantitativas se representan mediante la media y la desviación estándar o la mediana y rango, optando en cada caso por el parámetro más apropiado según la asimetría de la distribución.

Las tasas crudas de incidencia de cáncer de nuevo diagnóstico y de mortalidad relacionada con cáncer de la cohorte a estudio se calcularon por separado en hombres y mujeres y se estratificaron por grupos de edad (15–49, 50–59, 60–69, 70–79 y ≥ 80 años). Los sujetos en edad pediátrica (<15 años) no están representados en nuestra cohorte, dado que por una cuestión administrativa nuestra unidad clínica únicamente realiza seguimiento de pacientes adultos. Los intervalos de confianza (ICo) al 95% de las tasas de incidencia de cáncer de nuevo diagnóstico y de mortalidad relacionada con cáncer se estimaron mediante el método de la aproximación normal.

La estandarización (o ajuste) de tasas es un método epidemiológico clásico que reduce el efecto confusor de variables que pueden diferir en las poblaciones a comparar. En la práctica, el factor por el cual se ajusta más frecuentemente es la edad. Para ello, el método más empleado es el método directo de estandarización, que permite calcular la tasa que se esperaría encontrar en la población a estudio si tuviera la misma distribución en cuanto a grupos de edad que la población de referencia que se conoce como la población “estándar”. De esta forma se obtiene el número de casos “esperado” en cada estrato si la composición fuera la misma en cada población. La tasa ajustada o “estandarizada” se obtiene dividiendo el total de casos esperados por el total de la población estándar. En nuestro estudio, las tasas de incidencia estandarizadas por edad de cáncer de nuevo diagnóstico y de mortalidad relacionada con cáncer se ajustaron mediante el método directo, tomando como referencia la población mundial estándar modificada de Doll (162), cuya distribución se puede apreciar en la tabla 8, con el objetivo de comparar nuestros resultados con las estimaciones publicadas por GLOBOCAN (161).

Tabla 8. Población mundial estándar modificada de Doll.

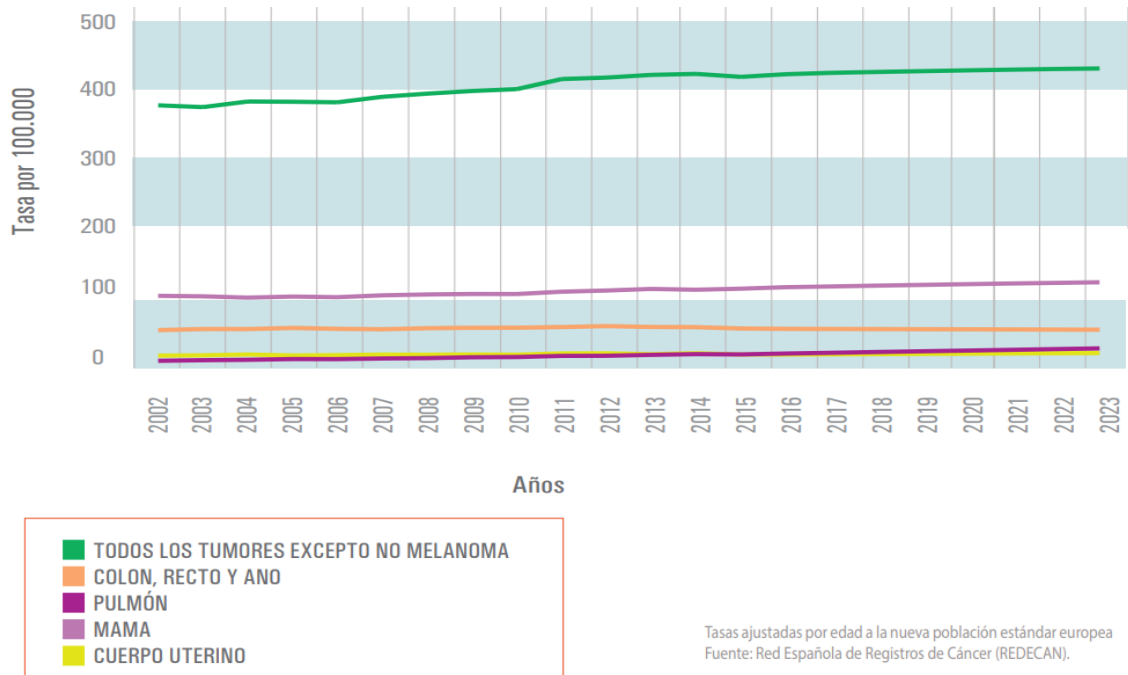
Age class index (i)	Age class	Population (w _i)
1	0-4	12,000
2	5-9	10,000
3	10-14	9,000
4	15-19	9,000
5	20-24	8,000
6	25-29	8,000
7	30-34	6,000
8	35-39	6,000
9	40-44	6,000
10	45-49	6,000
11	50-54	5,000
12	55-59	4,000
13	60-64	4,000
14	65-69	3,000
15	70-74	2,000
16	75-79	1,000
17	80-84	500
18	85+	500
Total		100,000

Tomado de Doll R, Payne P, Waterhouse J. *Cancer incidence in five continents: a technical report* [Internet]. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 1966. Disponible en <https://www.springer.com/gp/book/97835400347>.

Las tasas crudas de incidencia de cáncer de nuevo diagnóstico y de mortalidad relacionada con cáncer observadas en la cohorte a estudio se compararon por medio de la aproximación normal con las estimadas por GLOBOCAN para la población española de ≥ 15 años de edad (161) para todas las localizaciones de cáncer. El cáncer cutáneo no-melanoma se excluyó específicamente de la definición, siguiendo la misma metodología que utiliza GLOBOCAN.

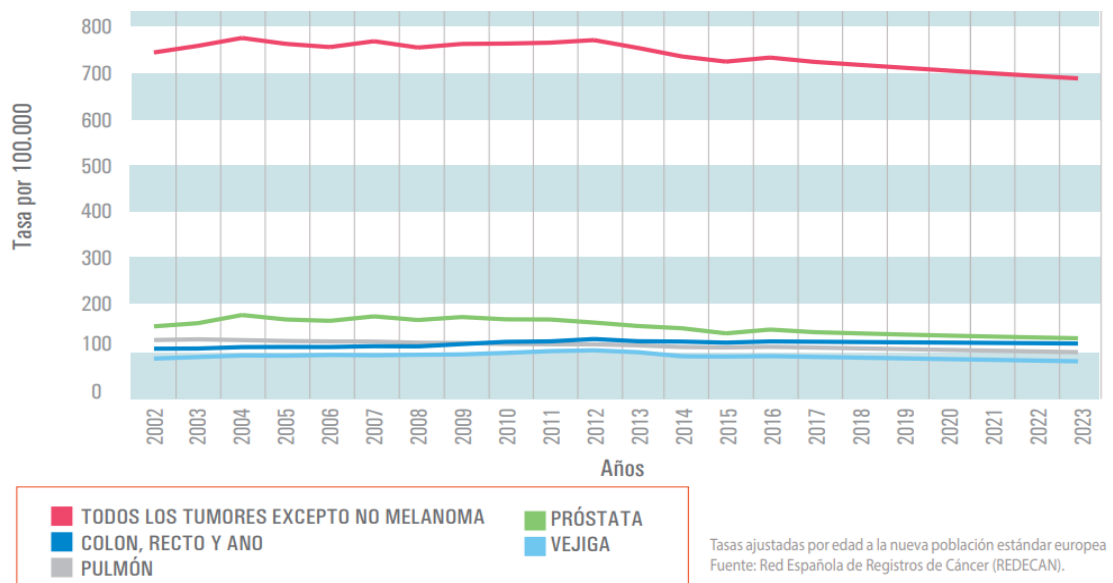
En el presente trabajo, decidimos emplear las estimaciones de GLOBOCAN acerca de la incidencia de cáncer y la mortalidad por cáncer en España correspondientes al año 2010 como referencia para la comparación con las tasas observadas en nuestra cohorte de pacientes con IC, al ser las más estimaciones disponibles más cercanas en el tiempo al inicio del periodo de reclutamiento del estudio. Más recientemente, disponemos en nuestro país de otra fuente de datos epidemiológicos relativos al cáncer, que es la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Esta iniciativa integra información procedente de diversos registros poblacionales de cáncer de carácter provincial y/o autonómico (Albacete, Asturias, Canarias, Castellón, Castilla y León, Ciudad Real, Cuenca, Euskadi, Girona, Granada, La Rioja, Mallorca, Murcia, Navarra, Tarragona y el registro monográfico de tumores infantiles de la Comunitat Valenciana). Según las estimaciones de REDECAN, durante el periodo de reclutamiento de nuestro estudio (2010-2019) se produjo en España un discreto incremento de la incidencia de nuevos diagnósticos de cáncer en mujeres (Figura 14), mientras que ésta experimentó un descenso suave en varones (Figura 15). La mortalidad por cáncer, no obstante, se redujo de forma significativa en ambos sexos durante este periodo. Este aspecto debe ser tenido en cuenta a la hora de interpretar los resultados de nuestra investigación, ya que, el haber empleado las tasas de incidencia de cáncer y mortalidad por cáncer estimadas por GLOBOCAN para población española en el año 2010 como referencia para la comparación podría haber conllevado una infraestimación del efecto de la IC como factor asociado al desarrollo de cáncer incidente en hombres, así como una sobreestimación de dicho efecto en mujeres (163), además de una infraestimación del impacto de la IC sobre la mortalidad por cáncer en ambos sexos.

Figura 14. Evolución temporal de las tasas de la incidencia global de cáncer (excluidos los cutáneos no melanoma) y de los cánceres más frecuentes en mujeres en España entre los años 2002 y 2023.



Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del Cáncer en España 2023. Disponible en: <https://seom.org/publicaciones/el-cancer-en-espanyacom>

Figura 15. Evolución temporal de las tasas de la incidencia global de cáncer (excluidos los cutáneos no melanoma) y de los cánceres más frecuentes en hombres en España entre los años 2002 y 2023.



Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del Cáncer en España 2023. Disponible en: <https://seom.org/publicaciones/el-cancer-en-espanyacom>

Para identificar los factores de riesgo independientes asociados al desarrollo de neoplasias de nuevo diagnóstico (excluyendo cáncer de piel no-melanoma) durante el seguimiento en la población a estudio empleamos un análisis multivariante de regresión de riesgos competitivos (164). Tanto la muerte por cualquier causa como el trasplante cardíaco se consideraron eventos competitivos para la incidencia de neoplasias de nuevo diagnóstico.

En un primer paso, evaluamos la asociación univariante existente entre cada una de las variables clínicas basales relevantes y el riesgo de desarrollar cáncer de nuevo diagnóstico (excluyendo el cáncer de piel no-melanoma) durante el seguimiento. Aquellas variables que mostraron un valor $p < 0,10$ en este primer análisis univariante se incluyeron en un modelo multivariante "por pasos hacia atrás" con un criterio de salida $p > 0,10$ y un criterio de entrada $p < 0,05$. Las variables retenidas en el modelo final se consideraron factores de riesgo independientes para el desarrollo de cáncer de nuevo diagnóstico.

Las variables exploradas como potenciales factores de riesgo para el desarrollo de nuevas neoplasias en el análisis univariante fueron la edad, el sexo, la historia de tabaquismo, la historia de enolismo, la DM, el índice de masa corporal, la HTA, la dislipemia, la enfermedad coronaria, el EPOC, la historia de neoplasia previa (excluyendo el cáncer de piel no-melanoma), la enfermedad renal crónica (definida como tasa de filtrado glomerular < 60 ml/min/1.73 m²), la anemia, la clase funcional de la NYHA III o IV (frente a clase I o II), el NTproBNP, la FEVI, el uso de diurético, el uso de IECA, el uso de ARAII, el uso de sacubitril-valsartan, el uso de betabloqueantes, el uso de ARM, el uso de ivabradina y el uso de digoxina.

La supervivencia a largo plazo de los pacientes tras la primera visita en la unidad de IC, así como tras el diagnóstico de cáncer (en caso de ocurrir), se representaron gráficamente mediante curvas de supervivencia de Kaplan-Meier (165, 166). Se emplearon modelos de regresión multivariable de Cox (167) para evaluar el impacto del antecedente de neoplasia previo al diagnóstico de IC (i.e. neoplasia remota) y de la aparición de un nuevo diagnóstico de cáncer durante el seguimiento sobre la supervivencia a largo plazo de los pacientes con IC. En este análisis, la variable neoplasia de nuevo diagnóstico se consideró una variable tiempo-dependiente.

Para todos los contrastes de hipótesis, se estableció de forma arbitraria un nivel de significación estadística $p < 0,05$. Los análisis estadísticos se realizaron con los softwares Epidat 4.2, SPSS 25 y Stata 14.

6. RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1. POBLACIÓN DEL ESTUDIO

La población del estudio incluyó a todos los pacientes ambulatorios remitidos a la unidad de IC del Servicio de Cardiología del CHUAC desde el 1 de enero de 2010 hasta el 31 de diciembre de 2019. La cohorte comprendió un total de 1909 pacientes con IC, de los cuales 537 (28,1%) eran mujeres y 1372 (71,9%) hombres, con una mediana de edad de 64,4 años (rango 15,9 a 94,2 años). En 1431 casos (75%) la FEVI fue igual o menor a 40% y 791 pacientes (41,4%) tenían antecedente de enfermedad arterial coronaria.

6.2. HISTORIA PREVIA DE CÁNCER (NEOPLASIA REMOTA)

En el momento de la primera visita en la Unidad de IC, 286 pacientes [15% (ICo 95% 13,4%–16,6%)] presentaban antecedentes de cáncer –i.e., neoplasia remota–, con tumores malignos en un total de 309 localizaciones diferentes que se especifican en la Figura 16. De ellos, 43 pacientes (2,3%) habían sufrido únicamente cáncer de piel no-melanoma, mientras que los 242 pacientes restantes [12,7% (ICo 95% 11,2%–14,2%)] presentaban historia previa de neoplasias malignas en otras localizaciones.

El tratamiento de las neoplasias remotas (Figura 17) había incluido cirugía en 212 (68,6%) casos, quimioterapia en 116 (37,5%) casos, radioterapia en 80 (25,9%) casos y terapia hormonal en 36 (11,7%) casos.

Figura 16. Localizaciones tumorales en pacientes con un diagnóstico de neoplasia previo a la primera consulta en la unidad de insuficiencia cardíaca.

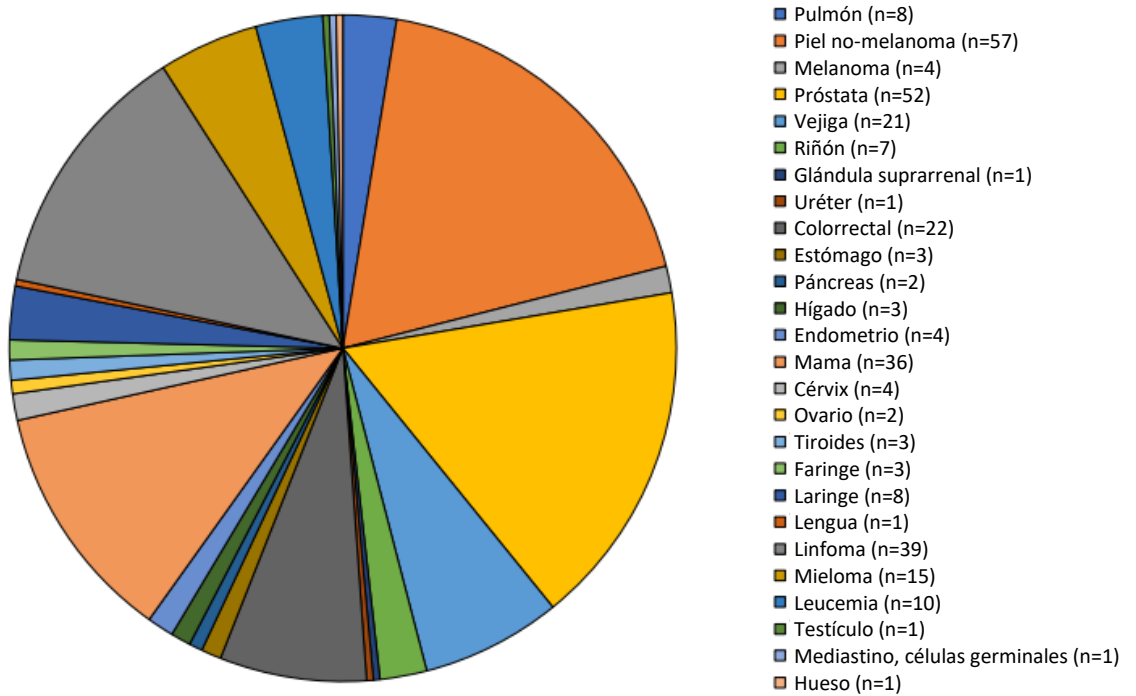
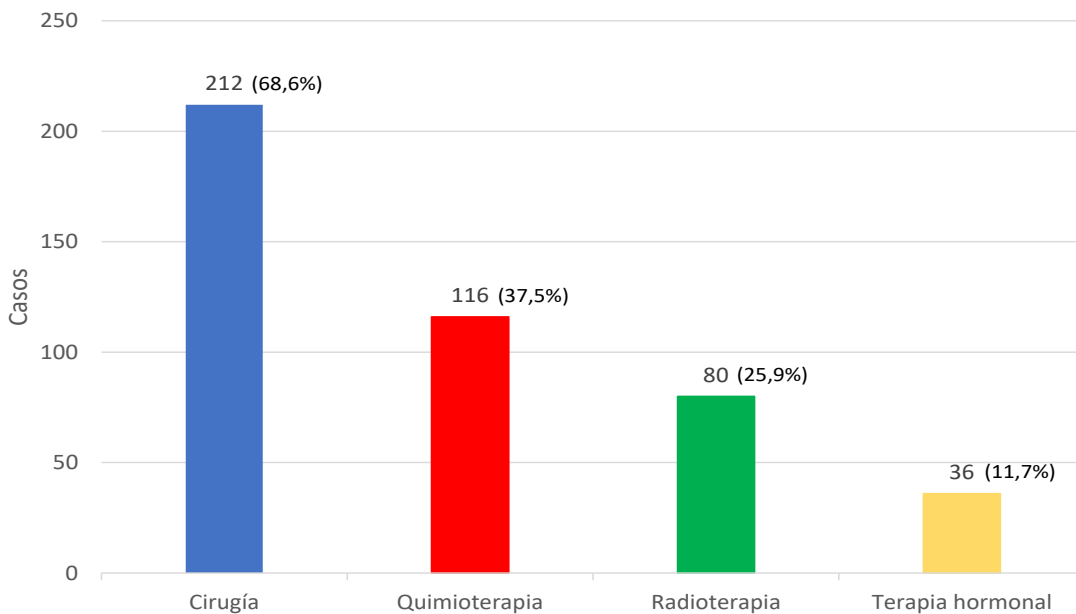


Figura 17. Tratamiento del cáncer previo en pacientes con historia de neoplasia.



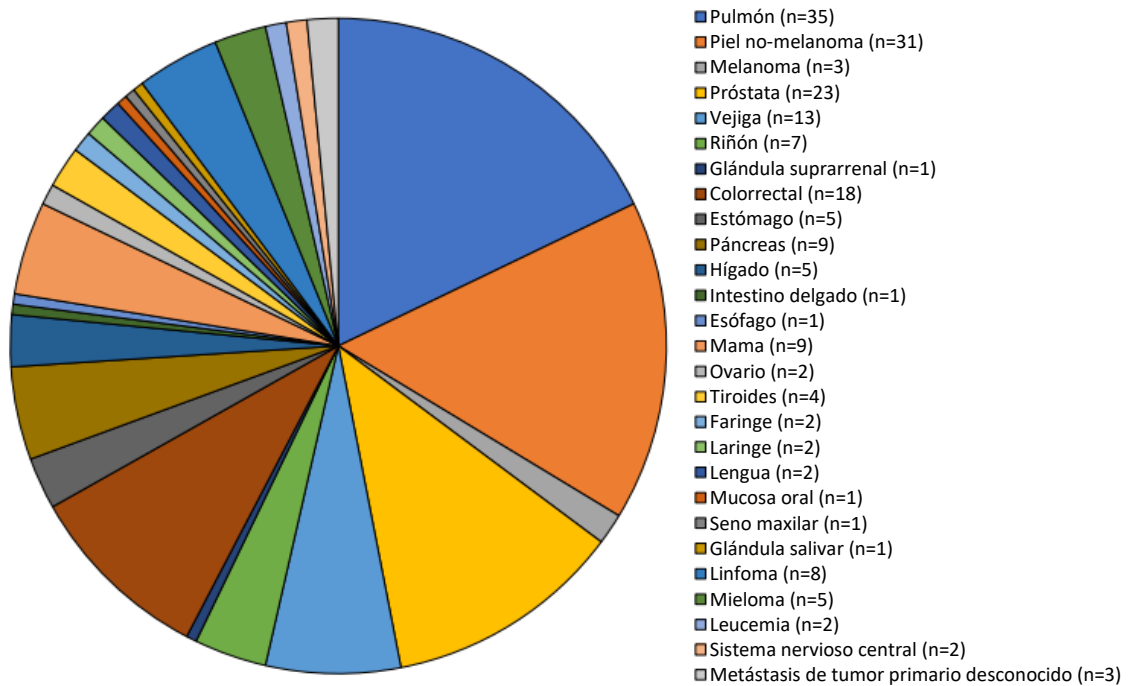
6.3. CÁNCER DE NUEVO DIAGNÓSTICO

Los pacientes fueron seguidos a lo largo de una mediana de 4,07 años (rango 0,1 a 11,5 años) tras la primera visita en la unidad de IC, lo que corresponde a un seguimiento total de 8814,1 personas-años.

En este periodo, se diagnosticaron 196 nuevos casos de cáncer en 186 (9,7%) pacientes. Treinta y un (15,8%) nuevos casos de cáncer diagnosticados en 30 pacientes correspondieron a nuevos casos de cáncer de piel no-melanoma, mientras que los restantes 165 (84,2%) nuevos casos de cáncer, diagnosticados en 156 pacientes, correspondieron a otras localizaciones de enfermedad tumoral maligna incluidas en la definición de cáncer de GLOBOCAN (161). Dentro de este último grupo, 21 casos fueron segundas neoplasias malignas en pacientes con historia previa de cáncer de piel no-melanoma.

La Figura 18 representa las localizaciones de las neoplasias malignas de nuevo diagnóstico detectadas durante el seguimiento de los pacientes de la cohorte a estudio.

Figura 18. Localizaciones de las neoplasias de nuevo diagnóstico en el seguimiento.



6.4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON Y SIN NEOPLASIAS MALIGNAS

La Tabla 9 muestra las características clínicas basales de los pacientes con IC y ausencia de cáncer (n=1535), con historia de cáncer (excluyendo cáncer de piel no-melanoma) anterior a la primera consulta en la unidad de IC (n=242) o con un nuevo diagnóstico de cáncer (excluyendo cáncer de piel no-melanoma) durante el seguimiento (n=132). Los pacientes que presentaban historia previa de neoplasia y que, además, desarrollaron nuevas neoplasias durante el seguimiento se incluyeron, para esta comparación, en el grupo de historia previa de cáncer.

Tabla 9. Características clínicas basales de los pacientes con insuficiencia cardíaca y ausencia de cáncer, con historia previa de cáncer o con cáncer de nuevo diagnóstico durante el seguimiento (excluyendo el cáncer de piel no-melanoma).

	Sin neoplasia (N=1533)	Historia previa de neoplasia (N=242)	Neoplasia de nuevo diagnóstico (N=132)	Valor P
Edad (años)	62,3 ± 12,5	67,5 ± 11,7	66,9 ± 8,2	<0,01
Mujeres	421 (27,4%)	92 (38%)	24 (18,2%)	<0,01
Hipertensión	798 (52%)	148 (61,2%)	76 (57,6%)	0,02
Diabetes mellitus	452 (29,4%)	86 (35,5%)	45 (34,1%)	0,10
Obesidad	547 (35,6%)	64 (26,4%)	44 (33,3%)	0,02
Dislipemia	818 (53,3%)	131 (54,1%)	74 (56,1%)	0,81
Historia de tabaquismo	898 (58,5%)	112 (46,3%)	88 (66,7%)	<0,01
Historia de enolismo	416 (27,1%)	53 (21,9%)	44 (33,3%)	0,05
Enfermedad coronaria	646 (42,1%)	79 (32,6%)	66 (50%)	<0,01
Fibrilación auricular	377 (24,6%)	64 (26,4%)	40 (30,3%)	0,31
EPOC ^a	150 (9,8%)	32 (13,2%)	20 (15,2%)	0,06
Arteriopatía periférica	106 (6,9%)	17 (7%)	16 (12,1%)	0,08
Historia de ictus	137 (8,9%)	32 (13,2%)	10 (7,6%)	0,08
Clase III o IV de la NYHA ^b	516 (33,6%)	101 (41,7%)	35 (26,5%)	<0,01
FEVI ^c (%)	34,3 ± 13,7	36,3 ± 14,5	33,9 ± 12,9	0,08
FEVI ^c < 40%	1154 (75,2%)	173 (71,5%)	104 (78,8%)	0,27
Hemoglobina (g/dl)	13,7 ± 1,9	13 ± 1,8	13,7 ± 1,9	<0,01
Creatinina (mg/dl)	1,24 ± 0,83	1,39 ± 1,1	1,19 ± 0,38	0,02
Nt-proBNP ^d (pg/dl)	3031,2 ± 4763,1	4447 ± 6696,7	2790,7 ± 4187,6	<0,01
TFG ^e (ml/min/m ²)	77,9 ± 34,6	62,5 ± 27,3	72,3 ± 29,5	<0,01
Diurético	1239 (80,7%)	214 (88,4%)	104 (78,8%)	0,01
ARM ^f	1000 (65,1%)	155 (64%)	76 (57,6%)	0,22
Betabloqueante	1359 (88,5%)	204 (84,3%)	120 (90,9%)	0,01
IECA ^g	871 (56,7%)	120 (49,6%)	90 (68,2%)	<0,01
ARA II ^h	228 (14,9%)	36 (14,9%)	16 (12,1%)	0,69
Sacubitril-valsartan	144 (9,4%)	22 (9,1%)	5 (3,8%)	0,10
Digoxina	133 (8,7%)	20 (8,3%)	15 (11,4%)	0,55
Ivabradina	91 (5,9%)	19 (7,9%)	6 (4,5%)	0,38
Desfibrilador implantable	242 (15,8%)	28 (11,6%)	19 (14,4%)	0,23

^aEPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ^bNYHA: *New York Heart Association*, ^cFEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo, ^dNT-proBNP: porción N-terminal del propéptido natriurético tipo B, ^eTFG: tasa de filtrado glomerular, ^fARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides, ^gIECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, ^hARA II: antagonistas del receptor de angiotensina 2.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos a estudio en cuanto a edad, sexo, obesidad, HTA, tabaquismo, enfermedad coronaria, clase funcional avanzada de la NYHA (III o IV), valores plasmáticos medios de hemoglobina, creatinina, NT-proBNP o tasa de filtrado glomerular, ni en la prescripción basal de diuréticos de asa, betabloqueantes e IECA.

Los pacientes sin neoplasia presentaban una menor prevalencia de DM y EPOC que los pacientes con neoplasia, tanto previa como nueva. Además, el subgrupo de pacientes con diagnóstico de nueva neoplasia durante el seguimiento presentaba una mayor prevalencia de FA y arteriopatía periférica, peor FEVI y recibían en menor proporción tratamiento con ARM, sacubitrilo-valsartan y ARAII, pero más digoxina. Por otro lado, en los pacientes con historia previa de neoplasia se registraron más casos de ictus previo y había menos portadores de desfibrilador automático implantable.

6.5. INCIDENCIA DE NUEVAS NEOPLASIAS. COMPARACIÓN CON LA POBLACIÓN DE REFERENCIA.

Globalmente, la tasa cruda de incidencia de cáncer de nuevo diagnóstico (excluyendo el cáncer de piel no-melanoma) en la cohorte estudiada fue de 1872 (ICo 95% 1586,4–2157,6) casos por 100.000 personas-años y alcanzó 2223,7 (ICo 95% 1912,4–2535) casos por 100.000 personas-años si se contabilizaban también los episodios de cáncer cutáneo no melanoma. La tasa cruda de incidencia de cáncer de nuevo diagnóstico (excluyendo cáncer de piel no-melanoma) fue de 1873,9 (ICo 95% 1545,4–2202,4) casos por 100.000 personas-años en pacientes con FEVI \leq 40% (n =

1431) y 1866 (ICo 95% 1287,8–2444,3) casos por 100.000 personas-años en pacientes con FEVI >40% (n = 478).

La Tabla 10 muestra las tasas crudas de incidencia de cáncer de nuevo diagnóstico (excluyendo cáncer de piel no-melanoma) observadas en la cohorte de pacientes con IC de nuestro estudio, así como las estimadas por el GLOBOCAN (161) para la población general española de ≥ 15 años, en función del sexo y por tramos de edad. Puede apreciarse cómo las tasas crudas de incidencia de cáncer de nuevo diagnóstico (excluyendo cáncer de piel no-melanoma) en los pacientes con IC fueron significativamente más altas que las estimadas para la población general española por el GLOBOCAN (161), tanto en mujeres como en hombres (Tabla 10, Figura 19).

En mujeres, la tasa cruda de incidencia de cáncer de nuevo diagnóstico observada en la cohorte de pacientes con IC fue de 1291,7 (ICo 95% 850,9–1732,4) casos por 100.000 personas-años, mientras que la estimada para la población de referencia española era de 441,2 casos por 100.000 personas-años ($p < 0,01$; riesgo relativo = 2,93). En hombres, la tasa cruda de incidencia de cáncer de nuevo diagnóstico observada en pacientes con IC fue de 2108,8 (ICo 95% 1749,1–2468,6) casos por 100.000 personas-años, frente a una tasa estimada de 681,6 casos por 100.000 personas-años ($p < 0,01$; riesgo relativo = 3,09) en la población de referencia española.

Tabla 10. Tasas crudas de incidencia de nuevo cáncer (excluyendo cáncer de piel no-melanoma) en la cohorte del estudio y estimadas para la población general española, estratificadas por sexos y grupos de edad y expresadas en nuevos casos por 100.000 personas-años

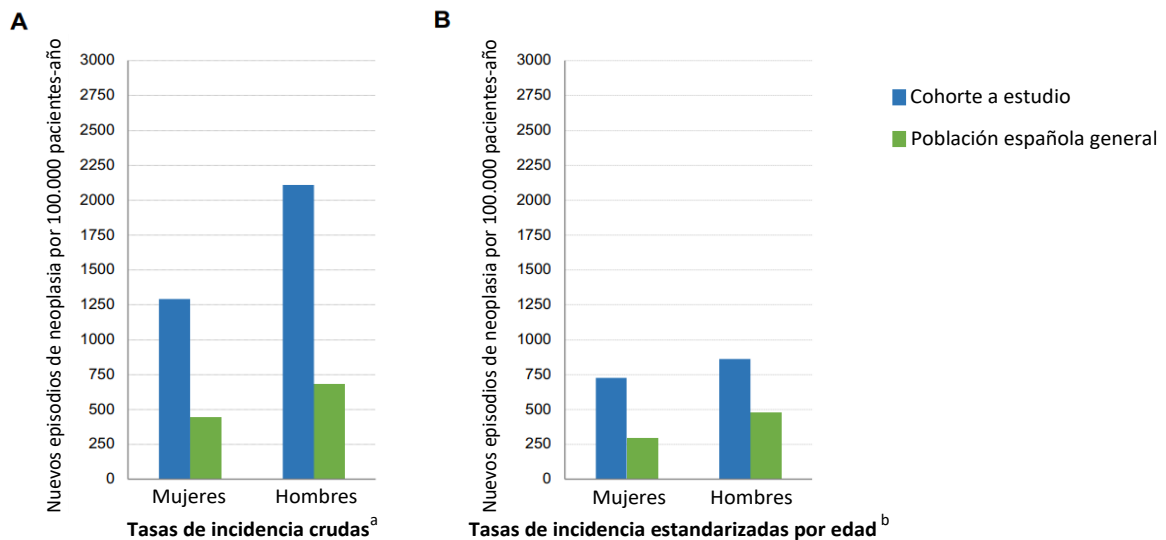
MUJERES						
	Número de pacientes	Casos de cáncer	Seguimiento (pacientes-años)	Tasa de Incidencia cruda en la cohorte del estudio (ICo ^a 95%)	Tasa de Incidencia cruda en población española ^b	Valor P
15-49 años	69	2	374,9	533,5 (64,6-1927,0)	140,5	0,04
50-59 años	113	4	583,9	685,0 (13,7-1356,4)	551,3	0,66
60-69 años	156	11	747,2	1472,2 (602,2-2342,1)	778,2	0,03
70-79 años	156	13	710,1	1830,6 (974,7-3130,4)	1039,6	0,04
≥80 años	43	3	138,6	2164,2 (446,3-6324,7)	1355	0,41
Total	537	33	2554,8	1291,7 (850,9-1732,4)	442,4	<0,01
HOMBRES						
	Número de pacientes	Casos de cáncer	Seguimiento (pacientes-años)	Tasa de Incidencia cruda en la cohorte del estudio (ICo 95%)	Tasa de Incidencia cruda en población española ^b	Valor P
15-49 años	185	3	1181,2	254,0 (52,4-742,2)	92,4	0,07
50-59 años	339	30	1795,6	1670,7 (1072,9-2268,6)	711,9	<0,01
60-69 años	446	52	1999,6	2600,5 (1942,2-3410,2)	1739,1	<0,01
70-79 años	307	39	1105,1	3528,4 (2421,5-4635,8)	2690,4	0,09
≥80 años	95	8	255,1	3136,1 (962,9-5309,2)	2868,4	0,80
Total	1372	132	6259,3	2108,8 (1749,1-2468,6)	681,6	<0,01

^a ICo: Intervalo de confianza.

^b Las tasas de incidencia crudas de cáncer de nuevo diagnóstico en la población de referencia son las estimadas para la población general española en mujeres y hombres de ≥15 años en el año 2010 según el Global Cancer Observatory. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/overtime/en>.

Las tasas de incidencia de cáncer de nuevo diagnóstico (excluyendo cáncer de piel no-melanoma) estandarizadas por edad que se observaron en la cohorte de pacientes con IC también fueron, en ambos sexos, mayores que las estimadas para la población general española (Figura 19).

Figura 19. Comparación de las tasas de incidencia crudas (gráfico A) y estandarizadas por edad (gráfico B) de cáncer de nuevo diagnóstico (excluyendo cáncer de piel no-melanoma) observadas en la cohorte del estudio y estimadas para la población general española.



^a Las tasas de incidencia crudas de cáncer de nuevo diagnóstico en la población de referencia son las estimadas para la población general española en mujeres y hombres de ≥ 15 años en el año 2010 según el Global Cancer Observatory. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/overtime/en>.

^b Las tasas de incidencia de cáncer de nuevo diagnóstico estandarizadas por edad se han calculado mediante el método directo, tomando como referencia la población mundial estándar modificada de Doll R, Payne P, Waterhouse J. *Cancer incidence in five countries: a technical report*. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 1966. Disponible en <https://www.springer.com/gp/book/97835400347>.

En mujeres, la tasa de incidencia de cáncer de nuevo diagnóstico estandarizada por edad observada en la cohorte del estudio fue de 728,5 (ICo 95% 451,1–4308,7) casos por 100.000 personas-años, mientras que la estimada para la población de referencia española era de 295,5 casos por 100.000 personas-años (riesgo relativo = 2,46). En hombres, la tasa de incidencia de cáncer de nuevo diagnóstico estandarizada por edad observada en pacientes con IC fue de 861 (ICo 95% 618,4–2159,4) casos por 100.000 personas-años, frente a una tasa estandarizada por edad estimada para la población de referencia española de 479,4 casos por 100.000 personas-años (riesgo relativo = 1,80).

Las localizaciones más frecuentes de cáncer en los pacientes con IC fueron el cáncer de pulmón y el cáncer colorrectal en ambos sexos, así como el cáncer de mama en mujeres y el cáncer de próstata en hombres. En la Tabla 11 se presentan las tasas de incidencia de los tipos más frecuentes de cáncer en ambos sexos, tanto crudas como estandarizadas por edad, que se observaron en la cohorte de pacientes con IC, así como su comparación con las tasas esperadas en la población general española según las estimaciones de GLOBOCAN (161).

Tabla 11. Tasas de incidencia crudas y estandarizadas por edad de las principales localizaciones de cáncer en la cohorte del estudio y estimadas para la población general española, estratificadas por sexo, y expresadas en nuevos casos por 100.000 personas-años.

MUJERES					
	Cohorte del estudio			Población general Española	
	Casos	Tasa de Incidencia Cruda (ICo^a 95%)	Tasa de Incidencia estandarizada por edad^c	Tasa de Incidencia Cruda^b	Tasa de Incidencia estandarizada por edad^c
Pulmón	7	275,1 (71,3–478,8)	272,2	22,4	15,6
Colorrectal	1	39,3 (1,0–218,9)	–	63,1	35,5
Mama	8	314,4 (96,5–532,2)	260,3	125,2	94,4

HOMBRES					
	Cohorte del estudio			Población general Española	
	Casos	Tasa de Incidencia Cruda (ICo^a 95%)	Tasa de Incidencia estandarizada por edad^c	Tasa de Incidencia Cruda^b	Tasa de Incidencia estandarizada por edad^c
Pulmón	28	447,3 (281,6–613)	210,3	100,5	69,7
Colorrectal	17	271,6 (142,5–400,7)	142,8	104,7	70
Próstata	23	367,4 (217,3–517,6)	135,6	144	101,7

^a ICo: Intervalo de confianza.

^b Las tasas de incidencia crudas de cáncer de nuevo diagnóstico en la población de referencia son las estimadas para la población general española en mujeres y hombres de ≥ 15 años en el año 2010 según el Global Cancer Observatory. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/overtime/en>.

^c Las tasas estandarizadas por edad de incidencia de cáncer de nuevo diagnóstico han sido calculadas por el método directo, tomando como referencia la población mundial estándar modificada de Doll R, Payne P, Waterhouse J. *Cancer incidence in five countries: a technical report*. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 1966. Disponible en <https://www.springer.com/gp/book/97835400347>.

6.6. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO DE NUEVAS NEOPLASIAS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA

La Tabla 12 recoge el análisis de todas las variables clínicas basales exploradas mediante el análisis univariante de riesgos competitivos como posibles factores de riesgo de desarrollo de cáncer de nuevo diagnóstico (excluyendo el cáncer de piel no-melanoma) en los pacientes con IC de la cohorte a estudio.

El análisis univariante identificó 6 variables que mostraron una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) o cercana a la significación ($p < 0,10$) con el desarrollo de cáncer de nuevo diagnóstico, que fueron la edad, el sexo femenino, la historia de tabaquismo, la presencia de enfermedad coronaria, el antecedente de EPOC y uso de IECA. De ellas, solo la edad, la historia de tabaquismo y uso de IECA permanecieron en el modelo como predictores independientes tras el análisis multivariante "por pasos hacia atrás", tal y como se puede observar en la Tabla 13.

La edad (sub-HR ajustado por 1 año = 1,04; ICo 95% 1,03–1,05; $p < 0,01$), la historia de tabaquismo (sub-HR ajustado = 1,69; ICo 95% 1,19–2,38; $p < 0,01$) y la prescripción de IECA (sub-HR ajustado = 1,56; ICo 95% 1,11–2,19; $p = 0,01$) se asociaron con un aumento estadísticamente significativo del riesgo de presentar cáncer de nuevo diagnóstico (excluyendo cáncer de piel no-melanoma) en el seguimiento.

Tabla 12. Coeficientes univariantes de todas las variables clínicas basales exploradas como posibles factores de riesgo de cáncer de nuevo diagnóstico en la cohorte a estudio: análisis de riesgos competitivos.

<i>Variable</i>	<i>Sub-Hazard Ratio Univariante</i>	<i>Intervalo de confianza 95%</i>	<i>Valor P</i>
<i>Edad (años)</i>	1,03	1,02–1,04	<0,01
<i>Género femenino</i>	0,68	0,46–1,01	0,05
<i>Historia de neoplasia previa</i>	1,29	0,83–1,99	0,258
<i>Historia de enolismo</i>	1,21	0,86–1,70	0,27
<i>Historia de tabaquismo</i>	1,45	1,04–2,03	<0,01
<i>Índice de masa corporal (kg/m²)</i>	1,00	0,98–1,03	0,88
<i>Hipertensión arterial</i>	1,16	0,84–1,59	0,37
<i>Diabetes mellitus</i>	1,09	0,78–1,52	0,61
<i>Dislipemia</i>	1,19	0,87–1,65	0,26
<i>Enfermedad coronaria</i>	1,31	0,95–1,79	0,09
<i>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</i>	1,71	1,12–2,61	0,01
<i>Enfermedad renal crónica ^a</i>	1,13	0,81–1,59	0,47
<i>Anemia</i>	1,16	0,82–1,64	0,39
<i>Clase New York Heart Association III o IV</i>	0,79	0,56–1,12	0,19
<i>NTproBNP (ng/ml)</i>	1,00	0,99–1,00	0,36
<i>Fracción de eyección de ventrículo izquierdo (%)</i>	1,00	0,99–1,01	0,67
<i>Uso de diurético</i>	0,98	0,66–1,65	0,92
<i>Uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina</i>	1,40	1,00–1,95	0,05
<i>Uso de antagonistas del receptor de angiotensina II</i>	0,85	0,54–1,35	0,49
<i>Uso de sacubitril-valsartan</i>	0,74	0,34–1,56	0,43
<i>Uso de betabloqueantes</i>	1,13	0,67–1,91	0,64
<i>Uso de antagonistas del receptor de mineralocorticoide</i>	0,80	0,58–1,10	0,17
<i>Uso de digoxina</i>	1,08	0,63–1,85	0,77
<i>Uso de ivabradina</i>	0,94	0,46–1,92	0,86

^a La enfermedad renal crónica se definió como tasa de filtrado glomerular < 60 ml/min/1.73 m²

Tabla 13. Factores de riesgo asociados al diagnóstico de nuevo cáncer (excluyendo cáncer de piel no-melanoma) en pacientes con insuficiencia cardíaca: análisis de riesgos competitivos univariante y multivariante.

	ANÁLISIS UNIVARIANTE ^a			ANÁLISIS MULTIVARIANTE		
	<i>Sub-Hazard Ratio</i>	<i>ICo ^b 95%</i>	<i>Valor P</i>	<i>Sub-Hazard Ratio</i>	<i>ICo ^b 95%</i>	<i>Valor P</i>
<i>Edad (años)</i>	1,03	1,02–1,04	<0,01	1,04	1,03–1,05	<0,01
<i>Género femenino</i>	0,68	0,46–1,01	0,05	–	–	–
<i>Historia de tabaquismo</i>	1,45	1,04–2,03	0,03	1,69	1,19–2,38	<0,01
<i>Enfermedad coronaria</i>	1,31	0,95–1,79	0,09	–	–	–
<i>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</i>	1,71	1,12–2,61	0,01	–	–	–
<i>Uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina</i>	1,40	1,00–1,95	0,05	1,56	1,11–2,19	0,01

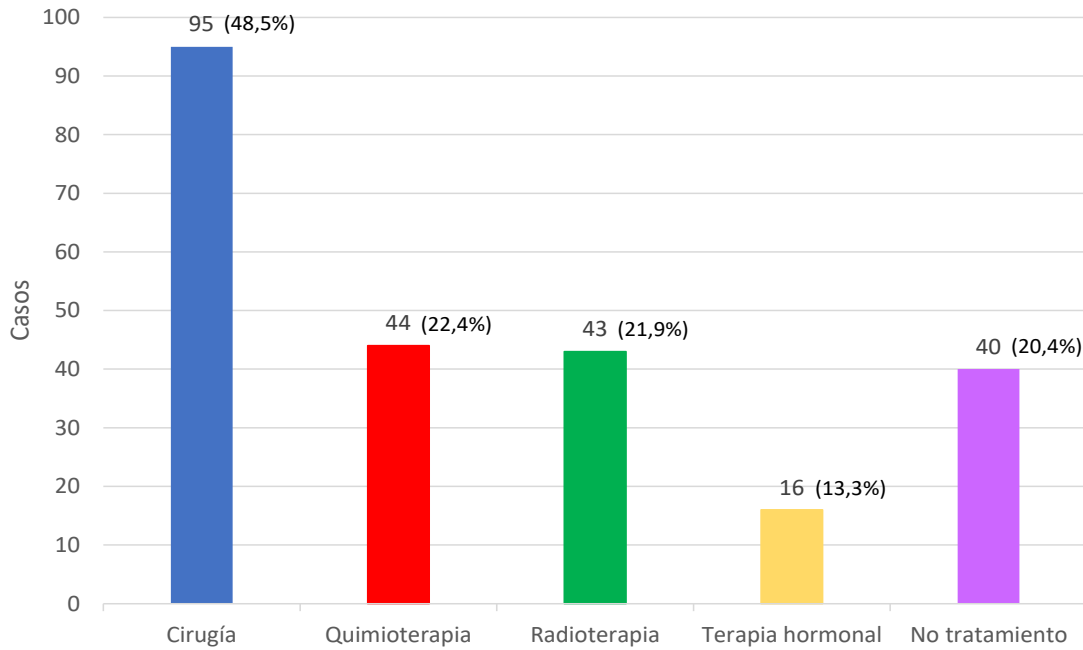
^aSe describen únicamente aquellas variables con un valor p < 0,10.

^bICo: Intervalo de confianza.

6.7. TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN TRAS UN NUEVO DIAGNÓSTICO DE CÁNCER

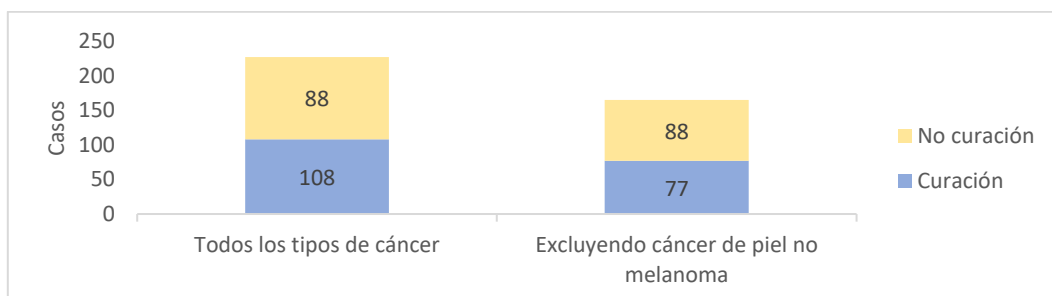
El tratamiento de los episodios de cáncer de nuevo diagnóstico (n = 196) en el seguimiento de los pacientes con IC incluyó cirugía en 95 (48,5%) casos, quimioterapia en 44 (22,4%) casos, radioterapia en 43 (21,9%) casos y terapia hormonal en 16 (13,3%) casos (Figura 20). Un total de 40 (20,4%) casos de cáncer de nuevo diagnóstico no recibieron ningún tratamiento oncológico específico.

Figura 20. Tratamiento de los nuevos diagnósticos de cáncer en el seguimiento del paciente con insuficiencia cardíaca.



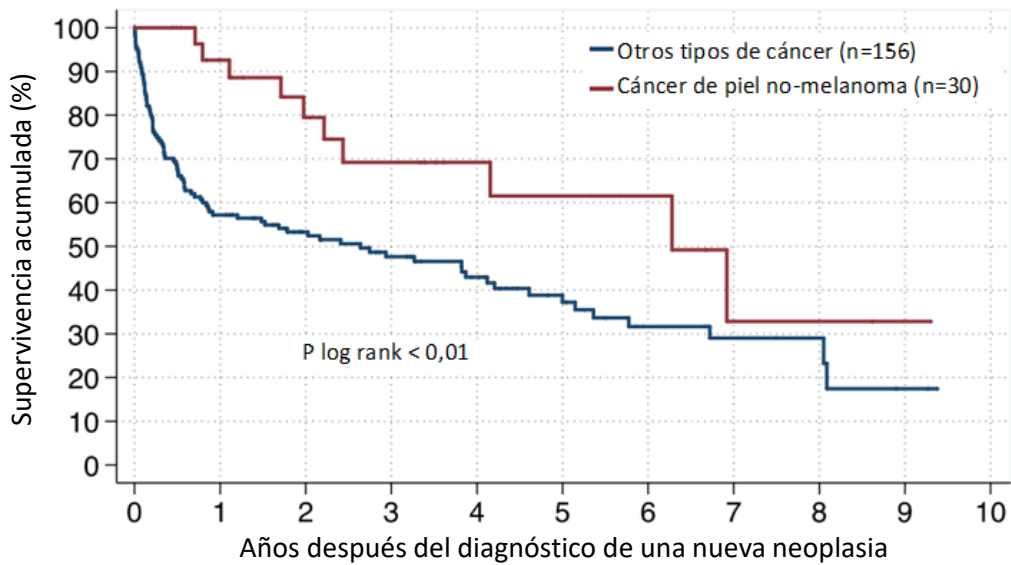
Globalmente, la curación de la neoplasia tras el tratamiento se alcanzó en 108 (55,1%) casos, mientras que se observaron recidivas en 11 (10,2%) casos. Al excluir el cáncer de piel no-melanoma, se objetivó curación o remisión completa en 77 de los 165 (46,7%) nuevos casos de cáncer diagnosticados durante el seguimiento de los pacientes con IC (Figura 21).

Figura 21. Evolución de los nuevos diagnósticos de cáncer en el seguimiento del paciente con insuficiencia cardíaca.



En la Figura 22 está representada la supervivencia acumulada estimada de los pacientes con IC de la cohorte a estudio tras un nuevo diagnóstico de cáncer. Las tasas de supervivencia acumulada tras el diagnóstico de una nueva neoplasia (excluyendo cáncer de piel no-melanoma) fueron 56,4% a 1 año, 47% a 3 años, y 36,1% a 5 años. La supervivencia global fue significativamente mayor después del diagnóstico de un nuevo caso de cáncer de piel no-melanoma que tras el diagnóstico de otra neoplasia en el seguimiento (p log rank $<0,01$).

Figura 22. *Curvas de Kaplan-Meier para la probabilidad acumulada de supervivencia tras un nuevo diagnóstico de cáncer en pacientes con insuficiencia cardíaca.*

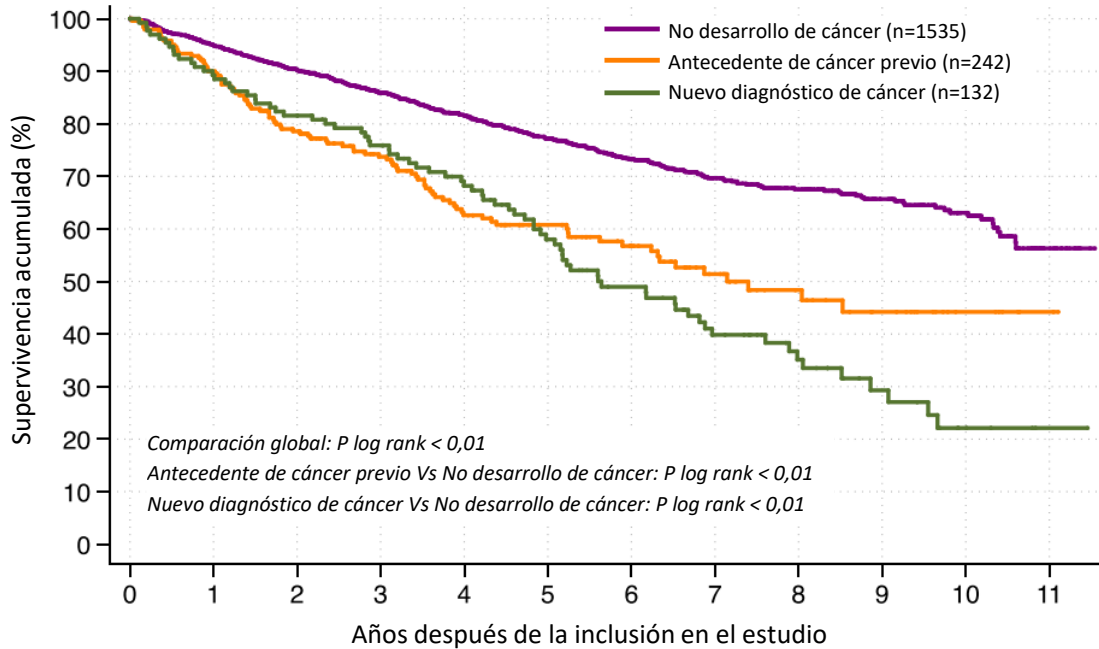


6.8. IMPACTO PRONÓSTICO DEL CÁNCER EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA

La Figura 23 muestra la probabilidad acumulada de supervivencia a largo plazo tras la primera visita en la unidad de IC de los pacientes con historia previa de neoplasia maligna (excluyendo cáncer de piel no-melanoma) (n=242), pacientes con nuevo diagnóstico de neoplasia maligna (excluyendo cáncer de piel no-melanoma) en el seguimiento (n=132), y pacientes sin neoplasias malignas (n=1535).

En el análisis de regresión multivariable de Cox, tanto la historia previa de cáncer (HR ajustado = 1,34; ICo 95% 1,07–1,69; p = 0,01), como la aparición de cáncer de nuevo diagnóstico en el seguimiento (HR ajustado = 6,19, ICo 95% 3,1–10,3; <0,01), se asociaron con un aumento estadísticamente significativo de muerte por cualquier causa, en comparación con la ausencia de neoplasias. El cáncer de nuevo diagnóstico se trató como una covariable tiempo-dependiente en los análisis de supervivencia.

Figura 23. Curvas de Kaplan-Meier para la probabilidad acumulada de supervivencia tras la primera visita en la unidad de insuficiencia cardíaca en pacientes con cáncer previo, cáncer de nuevo diagnóstico durante el seguimiento y ausencia de cáncer.



6.9. MORTALIDAD RELACIONADA CON CÁNCER. COMPARACIÓN CON LA POBLACIÓN DE REFERENCIA ESPAÑOLA.

En el seguimiento a largo plazo, se registraron 536 muertes en la cohorte de pacientes con IC. Las causas específicas de muerte se presentan en la Tabla 14. Un total de 74 (13,8%) muertes se consideraron atribuibles al cáncer, incluyendo 22 pacientes que presentaban una historia previa de neoplasia anterior a la primera consulta en la unidad de IC y 52 pacientes que habían desarrollado una nueva neoplasia durante el seguimiento.

Tabla 14. Causas de muerte en pacientes con insuficiencia cardíaca e historia previa de cáncer, nuevo diagnóstico de cáncer en el seguimiento o ausencia de cáncer.

Causas de muerte (n=536)	Historia previa de cáncer (n=98)	Nuevo diagnóstico de cáncer (n=77)	No cáncer (n=361)
Cardiovascular			
Muerte súbita	14 (14,3%)	9 (11,7%)	109 (30,2%)
Insuficiencia cardíaca	22 (22,4%)	10 (13%)	140 (38,8%)
Otras causas cardiovasculares	11 (11,2%)	1 (1,3%)	32 (8,9%)
No cardiovascular			
Cáncer	22 (22,4%)	52 (67,5%)	0
Infección	18 (18,4%)	4 (5,2%)	45 (12,5%)
Otras causas no cardiovasculares	11 (11,2%)	1 (1,3%)	24 (6,6%)
No especificadas	0	0	11 (3%)

La Tabla 15 muestra las tasas crudas de mortalidad relacionada con cáncer, en hombres y mujeres y por subgrupos de edad, observada en la cohorte con IC, así como la esperada para la población general española según el GLOBOCAN (161).

Las tasas crudas de mortalidad relacionada con cáncer observadas en la cohorte de pacientes con IC fueron mayores que las esperadas para la población general española, tanto en mujeres como en hombres. En mujeres, la tasa cruda de mortalidad relacionada con el cáncer observada en los pacientes con IC fue de 782,8 (ICo 95% 439,7–1129,5) muertes por 100.000 personas-años, mientras que la estimada para la población española de referencia fue de 192,9 muertes por 100.000 personas-años ($p < 0,01$; riesgo relativo = 4,06). En hombres, la tasa cruda de mortalidad relacionada con el cáncer observada en la cohorte de pacientes con IC fue de 894,7 (ICo 95% 660,3–1125,9) muertes por 100.000 personas-años, frente a una tasa cruda de muerte relacionada con el cáncer de 325,9 muertes por 100.000 personas-años ($p < 0,01$; riesgo relativo = 2,74) estimada para la población de referencia española.

Tabla 15. Tasas crudas de mortalidad relacionada con cáncer (excluyendo el cáncer de piel no-melanoma) en la cohorte del estudio y estimadas para la población general española, estratificadas por edad y sexo y expresadas como muertes por 100.000 personas-años.

MUJERES					
	Pacientes	Muertes relacionadas con cáncer	MRC^a cruda (ICo^b 95%)	MRC cruda en la población general^c	Valor P
15–49 años	69	0	0	23,9	–
50–59 años	113	3	513,8 (105,9–1501,5)	150,3	0,02
60–69 años	156	5	669,2 (82,6–1255,7)	258,2	0,03
70–79 años	156	10	1408,2 (535,4–2281,1)	519,8	<0,01
≥80 años	43	2	1443 (174,7–5212,6)	1052,3	0,65
Total	537	20	782,8 (439,7–1125,9)	192,9	<0,01

HOMBRES					
	Pacientes	Muertes relacionadas con cáncer	MRC^a cruda (ICo^b 95%)	MRC cruda en la población general^c	Valor P
15–49 años	185	1	84,7 (2,1–471,7)	20,0	0,12
50–59 años	339	11	612,6 (250,6–974,6)	267,9	<0,01
60–69 años	446	21	1050,2 (601–1499,4)	626,6	0,02
70–79 años	307	19	1719,3 (946,2–2492,4)	1273,4	0,19
≥80 años	95	4	1568 (31,4–3104,6)	2363,5	0,41
Total	1372	56	894,7 (660,3–1129)	325,9	<0,01

^a MRC: mortalidad relacionada con cáncer.

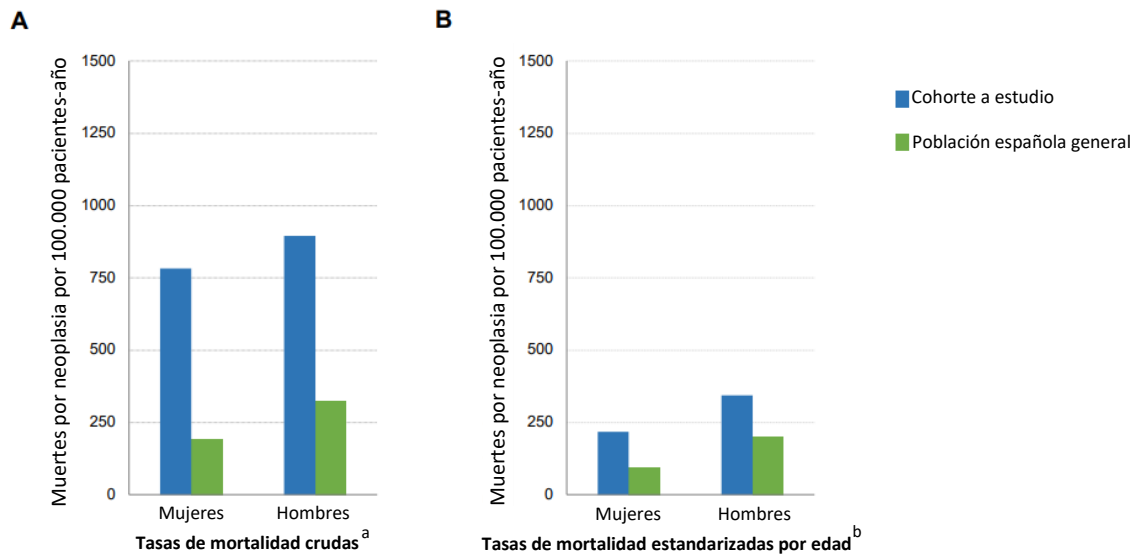
^b ICo: intervalo de confianza.

^c Las tasas crudas de mortalidad relacionada con cáncer en la población de referencia son las estimadas para la población general española en mujeres y hombres de ≥15 años en el año 2010 según el Global Cancer Observatory. Fuente: <https://gco.iarc.fr/overtime/en>.

En la Figura 24 se recogen las tasas de mortalidad relacionada con cáncer en ambos sexos, tanto crudas como estandarizadas por edad, que se observaron en la cohorte de pacientes con IC, así como las esperadas en la población general española de

acuerdo a las estimaciones de GLOBOCAN (161). De nuevo, las tasas de mortalidad estandarizadas por edad observadas en la cohorte de pacientes con IC fueron mayores que las esperadas en la población general española en ambos sexos. En la cohorte de pacientes con IC, las tasas de mortalidad por cáncer estandarizadas por edad fueron de 217 (ICo 95% 32,8–3949,3) muertes por 100.000 personas-años en mujeres y 344,1 (ICo 95% 202,1–1675) muertes por 100.000 personas-años en hombres. En la población general española, las tasas de mortalidad estandarizadas por edad estimadas fueron de 96,2 muertes por 100.000 personas-años en mujeres (riesgo relativo = 2,26) y 201,4 muertes por 100.000 personas-años en hombres (riesgo relativo = 1,71).

Figura 24. Tasas crudas (gráfico A) y tasas estandarizadas por edad (gráfico B) de mortalidad relacionada con cáncer en la cohorte del estudio y en la población general española.



^a Las tasas crudas de mortalidad relacionada con cáncer en la población de referencia son las estimadas para la población general española en mujeres y hombres de ≥ 15 años en el año 2010 según el Global Cancer Observatory. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/overtime/en>.

^b Las tasas estandarizadas por edad de mortalidad relacionada con cáncer están calculadas por el método directo, tomando como referencia la población mundial estándar modificada de Doll R, Payne P, Waterhouse J. *Cancer incidence in five countries: a technical report*. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 1966. Disponible en <https://www.springer.com/gp/book/97835400347>.

7. DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

7.1. RESUMEN DE LOS PRINCIPALES HALLAZGOS DEL ESTUDIO

En esta investigación hemos revisado de forma sistemática todos los diagnósticos de neoplasias malignas, tanto preexistentes como incidentes, en una cohorte de 1909 pacientes remitidos a la unidad clínica especializada de IC del Servicio de Cardiología del CHUAC entre los años 2010 y 2019.

En la cohorte estudiada, la prevalencia de cáncer conocido con anterioridad a la primera visita en la unidad de IC era del 15%. Además, durante un periodo medio de seguimiento de unos 4 años, casi el 10% de los pacientes fueron diagnosticados de una nueva neoplasia maligna. La tasa cruda de incidencia de cáncer de nuevo diagnóstico fue de 2223,7 casos por 100.000 personas-año, que se reducía a 1872 casos por 100.000 personas-años si se excluían de la definición de neoplasia los casos de cáncer cutáneo no melanoma. Esta corrección es habitual en las estimaciones poblacionales de incidencia de cáncer y mortalidad relacionada con cáncer, dada la relativa baja invasividad y buen pronóstico que presenta este tipo concreto de tumores (168).

La edad avanzada, la historia de consumo de tabaco y la prescripción de IECA en el momento de la primera visita en la unidad de IC se asociaron con un aumento en el riesgo de desarrollo de neoplasias malignas durante el seguimiento.

La supervivencia acumulada 1 año tras el diagnóstico de una nueva neoplasia (excluyendo cáncer de piel no-melanoma) fue inferior al 60%. Tanto el antecedente de cáncer previo al inicio del seguimiento como el desarrollo de nuevas neoplasias malignas durante el mismo se asociaron con un peor pronóstico vital de los pacientes con IC, en

comparación con la ausencia de malignidad. Globalmente, casi un 15% de todas las muertes registradas en la totalidad de la cohorte a estudio fueron directamente atribuibles a la patología tumoral.

El hallazgo más relevante nuestra investigación fue el exceso de incidencia de cáncer de nuevo diagnóstico y de mortalidad relacionada con cáncer observada en la cohorte de pacientes con IC en comparación con las cifras esperadas para la población general española de igual edad y sexo según las estimaciones del GLOBOCAN (161). Este resultado es consistente con un metaanálisis reciente de estudios observacionales publicado con posterioridad a la realización de nuestro trabajo que ha mostrado un incremento similar de la incidencia de cáncer y de mortalidad por cáncer en pacientes con IC en comparación con individuos sin IC (97).

7.2. INCIDENCIA DE CÁNCER EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA

Existe cierta evidencia epidemiológica que apoya la hipótesis de que la IC podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer. En su estudio de casos-controles realizado en Minnesota (Estados Unidos), Hasin et al. (12) observaron un aumento en la incidencia de nuevos diagnósticos de neoplasia entre pacientes con IC, en comparación con un grupo control de pacientes sin IC. Estos autores confirmaron sus hallazgos iniciales en un estudio de cohortes de pacientes con infarto agudo de miocardio con y sin IC coexistente (11). Más recientemente, Kwak S et al. (15) observaron un incremento de 1,6 veces en el riesgo de cáncer incidente en los pacientes coreanos con IC, en

comparación con controles sin IC. Resultados similares se encontraron en un estudio de cohortes retrospectivo realizado en 1274 consultas de medicina general en Alemania (16), en un estudio multicéntrico en Dinamarca que incluyó 26 unidades clínicas especializadas de IC (14) y en un estudio comunitario en la región de Puglia en Italia (18). Sin embargo, un estudio nacional danés sugirió que la asociación observada entre IC y el exceso de incidencia de cáncer de nuevo diagnóstico podría explicarse por la comorbilidad asociada y el tipo de tratamiento prescrito (92) y que se trataría, por tanto, de un posible efecto de confusión estadística. Los estudios epidemiológicos previamente comentados se han analizado de forma conjunta en un metaanálisis publicado recientemente (97), cuyos resultados apuntan a que, en efecto, la incidencia de cáncer sería significativamente mayor que en pacientes con IC que en pacientes sin IC.

La mayor fortaleza de nuestro estudio, que lo diferencia de otros trabajos similares anteriores, es la rigurosa metodología empleada para la recogida y confirmación de los diagnósticos de cáncer, basada en una revisión individualizada, caso por caso, de la historia clínica de todos los pacientes de la cohorte. En estudios previos, los diagnósticos de cáncer se basaron en información clínica recogida en registros poblacionales (11, 12) y en bases de datos administrativas (14-16, 18, 92), tal y como se especifica en la Tabla 16.

Tabla 16. Fuentes de datos de los estudios publicados que han analizado la incidencia del diagnóstico de nuevo cáncer en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Autores	Referencias	Región/país	Fuente de datos	Descripción
Hasin et al.	J Am Coll Cardiol 2013; 62: 881-86.	Condado de Oldmest, Minesota (Estados Unidos)	<i>Rochester Epidemiology Project</i>	<i>Medical records linkage system</i>
Hasin et al.	J Am Coll Cardiol 2016; 68: 265-71.	Condado de Oldmest, Minesota (Estados Unidos)	<i>Rochester Epidemiology Project</i>	<i>Medical records linkage system</i>
Banke et al.	Eur J Heart Fail 2016; 18: 260-66	Dinamarca	<i>Danish National Patient Registries</i>	Base de datos administrativa
Kwak et al.	J Cardiol 2021; 77: 231-38.	Corea del Sur	<i>Korean National Health Insurance Database</i>	Base de datos administrativa
Roderburg et al.	ESC Heart Fail 2021; 8: 3628-33	Alemania	<i>Disease Analyzer Database</i>	Base de datos administrativa
Bertero et al.	JACC CardioOncol 2022; 4: 98-109	Puglia (Italia)	Varias bases de datos administrativas	Base de datos administrativa
Swartz et al.	Int J Cardiol 2020; 316: 209-213	Dinamarca	<i>Danish Nationwide Administrative Database</i>	Base de datos administrativa

7.3. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO DE NEOPLASIAS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA

La IC y el cáncer comparten factores de riesgo ya conocidos como la historia de tabaquismo, el consumo de alcohol, la obesidad, el sedentarismo o ciertos hábitos dietéticos. Sin embargo, también se ha sugerido que la IC por sí misma induce una serie de cambios fisiopatológicos que podrían favorecer el desarrollo de enfermedades

tumorales. El incremento de la actividad del sistema nervioso simpático (131), la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (133), la inflamación crónica y el estrés oxidativo son mecanismos que juegan un papel importante en el proceso fisiopatológico de la IC, y que a su vez se han relacionado también con un riesgo aumentado de neoplasias malignas (102, 103, 114, 134, 138, 169).

Nuestro análisis multivariante de riesgos competitivos identificó tres variables clínicas basales –edad avanzada, historia de tabaquismo y tratamiento con IECA– que se asociaron de forma independiente con un mayor riesgo de presentar un nuevo diagnóstico de cáncer durante el seguimiento a largo plazo. Si bien cabía esperar que la edad avanzada se asociase con un mayor riesgo de neoplasias, el exceso de incidencia de cáncer observado en pacientes con IC con respecto a la población general española fue más evidente en los subgrupos de menor edad. Este hallazgo sugiere que el impacto de la IC como factor de riesgo de malignidad es más importante en individuos jóvenes que en individuos de edad avanzada, siguiendo estos hallazgos la misma línea de observaciones previas realizadas por otros autores (12, 18).

En nuestra cohorte, los pacientes que recibían tratamiento con IECA presentaron una incidencia incrementada de neoplasias malignas durante el seguimiento. Este hallazgo resulta interesante, puesto que la literatura previa relativa a esta posible asociación causal es controvertida. En un estudio multicéntrico de cohortes (14), la prescripción basal de IECA se asoció a un aumento en la incidencia de cualquier tipo de cáncer en pacientes con IC; otros estudios han sugerido que el tratamiento con IECA se asociaría más específicamente con un mayor riesgo de cáncer de pulmón, que podría ser atribuible a un incremento crónico de los niveles tisulares de bradicinina en el

parénquima pulmonar (139-143). Sin embargo, un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo (144) y un metaanálisis de estudios observacionales (145) no demostraron un impacto significativo del uso de IECA sobre el riesgo global de desarrollo de neoplasias malignas. Asimismo, una revisión sistemática reciente no encontró una clara asociación entre el empleo de estos fármacos y la incidencia de cáncer de pulmón (146). Adicionalmente, se ha observado que la prescripción de IECA en pacientes con antecedente previo de cáncer no parece aumentar el riesgo de progresión de la enfermedad neoplásica (170). La aparente discrepancia entre los resultados de los diferentes trabajos publicados es el probable reflejo de la presencia de sesgos estadísticos, que se derivan de la competición de riesgos entre diferentes eventos clínicos adversos y causas de mortalidad y de la posible existencia de factores de confusión no medidos. Tomada en su conjunto, la evidencia disponible hoy en día no permite afirmar de forma concluyente que el tratamiento con IECA sea un factor de riesgo asociado con un incremento del riesgo de desarrollar cáncer en el seguimiento a largo plazo, pero, en todo caso, se requieren más estudios para aclarar por completo esta cuestión, dada la importancia de estos fármacos en el tratamiento de la IC.

7.4. IMPACTO PRONÓSTICO DEL CÁNCER EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA

En nuestra cohorte de pacientes con IC, tanto la historia previa de neoplasia maligna previa a la inclusión en el estudio como el desarrollo de una nueva neoplasia maligna durante el seguimiento se asociaron de forma independiente con una reducción

significativa de la supervivencia a largo plazo. El pronóstico fue especialmente ominoso en pacientes que desarrollaron nuevas neoplasias malignas durante el seguimiento, con una tasa de mortalidad a 1 año del diagnóstico de cáncer superior al 40%.

La literatura previa muestra que la presencia de cáncer como comorbilidad ensombrece el pronóstico de los pacientes con IC (171, 172), y viceversa, la presencia de IC como comorbilidad en pacientes con cáncer también se asocia con peores resultados (173).

El manejo terapéutico de los pacientes que sufren ambas entidades, IC y cáncer, constituye un reto clínico (3). Por una parte, la posibilidad de que el paciente reciba un tratamiento oncológico óptimo puede verse comprometida por el riesgo de desarrollo de efectos cardiotóxicos que podrían empeorar la evolución y el pronóstico del cuadro de IC (4). A su vez, la presencia de IC incrementa el riesgo perioperatorio en pacientes que se someten a cirugía no cardíaca (174), lo que puede conllevar que, a algunos de estos pacientes, no se les ofrezca el tratamiento quirúrgico de su neoplasia, incluso aunque pudiese estar indicado.

Por otra parte, los pacientes con cáncer e IC presentan con frecuencia una mayor fragilidad, lo que puede dificultar la titulación del tratamiento neurohormonal por una peor tolerancia al mismo. Por último, la presencia de cáncer en pacientes con IC reduce las posibilidades de que se les ofrezca terapias avanzadas que podrían modificar su pronóstico como el implante de dispositivos o el trasplante cardíaco.

7.5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El presente estudio tiene una serie de limitaciones que deben tenerse en cuenta para interpretar sus resultados.

En primer lugar, al tratarse de un estudio observacional, puede verse afectado por sesgos de selección, información y confusión.

En segundo lugar, dado que se trata de una investigación en un único centro, no es posible asegurar la validez externa de nuestras conclusiones.

En tercer lugar, para hacer una comparación directa de la incidencia de cáncer de nuevo diagnóstico y de la mortalidad por cáncer en la cohorte de pacientes con IC lo ideal habría sido disponer de un grupo control paralelo de pacientes sin IC. Sin embargo, en ausencia del mismo, optamos por llevar a cabo una comparación indirecta de los resultados observados con las incidencias de cáncer y mortalidad por cáncer estimadas para la población general española por GLOBOCAN para el año 2010, momento en el que se inició el reclutamiento de la cohorte a estudio (161). Esta comparación implica la asunción de la fiabilidad de dichas estimaciones, que, en lugar de una observación directa, a su vez representan una aproximación a las cifras epidemiológicas reales basadas en la combinación de datos obtenidos a partir de registros poblacionales de cáncer de diferentes regiones españolas. Además, dado que las estimaciones epidemiológicas más recientes de REDECAN indican que durante el periodo de reclutamiento de nuestro estudio (2010-2019) se produjo en España un suave descenso de la incidencia de cáncer en varones, así como un discreto incremento en mujeres y un descenso de la mortalidad por cáncer en ambos sexos, es posible que nuestro análisis

pueda haber incurrido en una leve infraestimación del efecto de la IC como factor asociado al incremento de riesgo cáncer en varones y una leve sobreestimación del mismo en mujeres, además de una infraestimación de su impacto sobre la mortalidad por cáncer en ambos sexos (163).

En cuarto lugar, nuestro trabajo se basa en un registro de práctica clínica de vida real, por lo que la elección de las pruebas diagnósticas y el tratamiento en los casos de cáncer se realizó según el criterio clínico del médico responsable de cada paciente, y no siguiendo un protocolo preestablecido.

Por último, no podemos descartar que los resultados observados puedan estar condicionados por un sesgo de vigilancia derivado del estrecho seguimiento clínico que se realizó en la cohorte de pacientes con IC, ya que todos ellos fueron tratados y seguidos en un contexto hospitalario especializado como es el caso de una unidad acreditada de IC de Cardiología.

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1. En la cohorte histórica de pacientes con IC remitidos a nuestra unidad clínica especializada entre los años 2010 y 2019, la prevalencia de una historia previa de neoplasia maligna de cualquier tipo en el momento de la primera visita fue del 15% (ICo 9% 13,4%–16,6%), que se reducía a un 12,7% (ICo 95% 11,2%–14,2%) si se excluía de la definición el antecedente de cáncer de piel no melanoma.
2. Durante el seguimiento a largo plazo, la tasa cruda de incidencia global de neoplasias malignas de nuevo diagnóstico en nuestra cohorte de pacientes con IC fue de 2223,7 (ICo 95% 1912,4–2535) casos por 100.000 personas-años, que se reducía a 1872 (ICo 95% 1504,6–2099,5) casos por 100.000 personas-años si se excluían de la definición los casos de cáncer de piel no melanoma.
3. Las elevadas cifras de prevalencia e incidencia de neoplasias malignas observadas en nuestra cohorte de pacientes con IC nos permiten concluir que el cáncer es una comorbilidad frecuente en estos individuos. Pulmón, piel (no melanoma), próstata y colorrectal, fueron las localizaciones más frecuentes de cáncer de nuevo diagnóstico en nuestro estudio.
4. Las tasas de incidencia de neoplasias malignas de nuevo diagnóstico (excluyendo el cáncer de piel no-melanoma), tanto crudas como estandarizadas por edad, observadas en la cohorte de pacientes con IC fueron superiores a las esperadas para la población general española de acuerdo con las estimaciones de GLOBOCAN, tanto

en hombres como en mujeres. Este resultado sugiere que la IC podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer.

5. El análisis multivariante de riesgos competitivos identificó la edad, la historia de tabaquismo y el tratamiento con IECA como predictores independientes de un mayor riesgo de desarrollo de neoplasias malignas de nuevo diagnóstico en pacientes con IC.
6. Los pacientes con IC que desarrollaron neoplasias malignas de nueva aparición presentaron una baja tasa de curación oncológica, inferior al 50%, y una pobre supervivencia a corto y medio plazo, con una mortalidad durante el primer año tras el diagnóstico de cáncer superior al 40%.
7. La presencia de una neoplasia maligna, ya fuese anterior al inicio del seguimiento o de nuevo diagnóstico durante el mismo, se identificó como un predictor independiente de mal pronóstico en los pacientes con IC que se asoció a un incremento significativo de la mortalidad por cualquier causa.
8. Las tasas de mortalidad relacionada con cáncer, tanto crudas como estandarizadas por edad, observadas en nuestra cohorte de pacientes con IC fueron superiores a las esperadas para la población general española de acuerdo con las estimaciones de GLOBOCAN, tanto en hombres como en mujeres.

9. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

9.1. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Síntomas y signos de insuficiencia cardíaca.	22
Tabla 2. Valores de corte de los péptidos natriuréticos.	23
Tabla 3. Causas que pueden modificar la concentración plasmática de , natriuréticos.	24
Tabla 4. Causas de insuficiencia cardíaca y formas de presentación.	27
Tabla 5. Clasificación de la insuficiencia cardíaca según la fracción de eyección.....	28
Tabla 6. Estudios complementarios y tratamientos que pueden desenmascarar tumores ocultos en pacientes con insuficiencia cardíaca.....	46
Tabla 7. Hazard ratio (intervalo de confianza 95%) de diferentes factores de riesgo asociados con la incidencia de insuficiencia cardíaca o cáncer.	50
Tabla 8. Población mundial estándar modificada de Doll.....	79
Tabla 9. Características clínicas basales de los pacientes con insuficiencia cardíaca y ausencia de cáncer, con historia previa de cáncer o con cáncer de nuevo diagnóstico durante el seguimiento (excluyendo el cáncer de piel no-melanoma).	91
Tabla 10. Tasas crudas de incidencia de nuevo cáncer (excluyendo cáncer de piel no- melanoma) en la cohorte del estudio y estimadas para la población general española, estratificadas por sexos y grupos de edad y expresadas en nuevos casos por 100.000 personas-años	94
Tabla 11. Tasas de incidencia crudas y estandarizadas por edad de las principales localizaciones de cáncer en la cohorte del estudio y estimadas para la población general española, estratificadas por sexo, y expresadas en nuevos casos por 100.000 personas- años.	97

Tabla 12. Coeficientes univariantes de todas las variables clínicas basales exploradas como posibles factores de riesgo de cáncer de nuevo diagnóstico en la cohorte a estudio: análisis de riesgos competitivos.	99
Tabla 13. Factores de riesgo asociados al diagnóstico de nuevo cáncer (excluyendo cáncer de piel no-melanoma) en pacientes con insuficiencia cardíaca: análisis de riesgos competitivos univariante y multivariante.	100
Tabla 14. Causas de muerte en pacientes con insuficiencia cardíaca e historia previa de cáncer, nuevo diagnóstico de cáncer en el seguimiento o ausencia de cáncer.	105
Tabla 15. Tasas crudas de mortalidad relacionada con cáncer (excluyendo el cáncer de piel no-melanoma) en la cohorte del estudio y estimadas para la población general española, estratificadas por edad y sexo y expresadas como muertes por 100.000 personas-años.	106
Tabla 16. Fuentes de datos de los estudios publicados que han analizado la incidencia del diagnóstico de nuevo cáncer en pacientes con insuficiencia cardíaca.	114

9.2. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Definición universal de insuficiencia cardíaca.....	21
Figura 2. Prevalencia de insuficiencia cardíaca en España según el sexo y la edad	26
Figura 3. Solapamiento de mecanismos, fenotipos y respuesta al tratamiento por todo el espectro de la fracción de eyección en la insuficiencia cardíaca.	31
Figura 4. Respuesta neurohormonal en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.	33
Figura 5. Mecanismos fisiopatológicos de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada.....	34
Figura 6. Fenotipo heterogéneo de pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, prevalencia y riesgo de eventos adversos en función de diferentes variables.....	36
Figura 7. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.	38
Figura 8. Incidencia de cáncer (A) y mortalidad por cáncer (B) en pacientes con y sin insuficiencia cardíaca.....	44
Figura 9. Incidencia de cáncer (C) y mortalidad por cáncer (D) en pacientes con y sin insuficiencia cardíaca, excluyendo estudios que no incluían ambos sexos.	44
Figura 10. Posibles causas de la asociación entre cáncer e insuficiencia cardíaca.	47
Figura 11. Efectos del sistema nervioso simpático en el cáncer.....	51
Figura 12. Efectos del sistema renina-angiotensina-aldosterona en el cáncer.	52
Figura 13. Las proteínas secretadas en la insuficiencia cardíaca tras un infarto de miocardio extenso promueven la tumorigénesis.....	53

Figura 14. Evolución temporal de las tasas de la incidencia global de cáncer (excluidos los cutáneos no melanoma) y de los cánceres más frecuentes en mujeres en España entre los años 2002 y 2023.	81
Figura 15. Evolución temporal de las tasas de la incidencia global de cáncer (excluidos los cutáneos no melanoma) y de los cánceres más frecuentes en hombres en España entre los años 2002 y 2023.	81
Figura 16. Localizaciones tumorales en pacientes con un diagnóstico de neoplasia previo a la primera consulta en la unidad de insuficiencia cardíaca.....	88
Figura 17. Tratamiento del cáncer previo en pacientes con historia de neoplasia.....	88
Figura 18. Localizaciones de las neoplasias de nuevo diagnóstico en el seguimiento. .	90
Figura 19. Comparación de las tasas de incidencia crudas (gráfico A) y estandarizadas por edad (gráfico B) de cáncer de nuevo diagnóstico (excluyendo cáncer de piel no-melanoma) observadas en la cohorte del estudio y estimadas para la población general española.....	95
Figura 20. Tratamiento de los nuevos diagnósticos de cáncer en el seguimiento del paciente con insuficiencia cardíaca.....	101
Figura 21. Evolución de los nuevos diagnósticos de cáncer en el seguimiento del paciente con insuficiencia cardíaca.....	101
Figura 22. Curvas de Kaplan-Meier para la probabilidad acumulada de supervivencia tras un nuevo diagnóstico de cáncer en pacientes con insuficiencia cardíaca.....	102
Figura 23. Curvas de Kaplan-Meier para la probabilidad acumulada de supervivencia tras la primera visita en la unidad de insuficiencia cardíaca en pacientes con cáncer previo, cáncer de nuevo diagnóstico durante el seguimiento y ausencia de cáncer.....	104

Figura 24. Tasas crudas (gráfico A) y tasas estandarizadas por edad (gráfico B) de mortalidad relacionada con cáncer en la cohorte del estudio y en la población general española.....	107
Figura 25. Aplicación SiMON-IC®: menú de acceso.	172
Figura 26. Aplicación SiMON-IC®: registro principal de un paciente.	172
Figura 27. Aplicación informática IANUS®: menú de acceso.	174
Figura 28. Aplicación informática IANUS®: menú principal del paciente.	174
Figura 29. Plataforma GLOBOCAN: menú principal.	194
Figura 30. Plataforma GLOBOCAN: Herramienta "Cancer over time".....	194

10. BIBLIOGRAFÍA

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Kochanek KD, Murphy SL, Xu J, Arias E. Deaths: Final Data for 2017. Natl Vital Stat Rep. 2019;68:1-77.
2. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> [9 de noviembre 2023].
3. Ameri P, Canepa M, Anker MS, Belenkov Y, Bergler-Klein J, Cohen-Solal A, et al. Cancer diagnosis in patients with heart failure: epidemiology, clinical implications and gaps in knowledge. Eur J Heart Fail. 2018;20:879-87.
4. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, 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;43: 4229-361.
5. Hooning MJ, Botma A, Aleman BM, Baaijens MH, Bartelink H, Klijn JG, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2007;99:365-75.
6. Haddy N, Diallo S, El-Fayech C, Schwartz B, Pein F, Hawkins M, et al. Cardiac Diseases Following Childhood Cancer Treatment: Cohort Study. Circulation. 2016;133:31-8.
7. Armstrong GT, Joshi VM, Ness KK, Marwick TH, Zhang N, Srivastava D, et al. Comprehensive Echocardiographic Detection of Treatment-Related Cardiac Dysfunction in Adult Survivors of Childhood Cancer: Results From the St. Jude Lifetime Cohort Study. J Am Coll Cardiol. 2015;65:2511-22.

8. Barac A, Murtagh G, Carver JR, Chen MH, Freeman AM, Herrmann J, et al. Cardiovascular Health of Patients With Cancer and Cancer Survivors: A Roadmap to the Next Level. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:2739-46.
9. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Criscitiello C, Aseyev O, Lenihan D, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin.* 2016;66:309-25.
10. Bloom MW, Hamo CE, Cardinale D, Ky B, Nohria A, Baer L, et al. Cancer Therapy–Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2016;9:e002661.
11. Hasin T, Gerber Y, Weston SA, Jiang R, Killian JM, Manemann SM, et al. Heart Failure After Myocardial Infarction Is Associated With Increased Risk of Cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:265-71.
12. Hasin T, Gerber Y, McNallan SM, Weston SA, Kushwaha SS, Nelson TJ, et al. Patients With Heart Failure Have an Increased Risk of Incident Cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:881-6.
13. Sakamoto M, Hasegawa T, Asakura M, Kanzaki H, Takahama H, Amaki M, et al. Does the pathophysiology of heart failure prime the incidence of cancer? *Hypertens Res.* 2017;40:831-6.
14. Banke A, Schou M, Videbæk L, Møller JE, Torp-Pedersen C, Gustafsson F, et al. Incidence of cancer in patients with chronic heart failure: a long-term follow-up study. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:260-6.
15. Kwak S, Kwon S, Lee S-Y, Yang S, Lee H-J, Lee H, et al. Differential risk of incident cancer in patients with heart failure: A nationwide population-based cohort study. *J Cardiol.* 2021;77:231-8.

16. Roderburg C, Loosen SH, Jahn JK, Gänsbacher J, Luedde T, Kostev K, et al. Heart failure is associated with an increased incidence of cancer diagnoses. *ESC Heart Fail.* 2021;8:3628-33.
17. Bruhn J, Malmborg M, Garred CH, Ravn P, Zahir D, Andersson C, et al. Temporal trends in the incidence of malignancy in heart failure: a nationwide Danish study. *Eur Heart J.* 2023;44:1124-32.
18. Bertero E, Robusto F, Rulli E, D’Ettore A, Bisceglia L, Staszewsky L, et al. Cancer Incidence and Mortality According to Pre-Existing Heart Failure in a Community-Based Cohort. *JACC CardioOncol.* 2022;4:98-109.
19. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:352-80.
20. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:715-31.
21. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42:3599-726.
22. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2017;3:7-11.

23. Sicras-Mainar A, Sicras-Navarro A, Palacios B, Varela L, Delgado JF. Epidemiología y tratamiento de la insuficiencia cardíaca en España: estudio PATHWAYS-HF. *Rev Esp Cardiol*. 2022;75:31-8.
24. Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:649-56.
25. Olofsson M, Jansson J-H, Boman K. Predictors for hospitalizations in elderly patients with clinical symptoms of heart failure: A 10-year observational primary healthcare study. *J Clin Gerontol Geriatr*. 2016;7:53-9.
26. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:613-25.
27. Chen J, Normand SL, Wang Y, Krumholz HM. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008. *JAMA*. 2011;306:1669-78.
28. Schmidt M, Ulrichsen SP, Pedersen L, Bøtker HE, Sørensen HT. Thirty-year trends in heart failure hospitalization and mortality rates and the prognostic impact of co-morbidity: a Danish nationwide cohort study. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:490-9.
29. Chang PP, Chambless LE, Shahar E, Bertoni AG, Russell SD, Ni H, et al. Incidence and survival of hospitalized acute decompensated heart failure in four US communities (from the Atherosclerosis Risk in Communities Study). *Am J Cardiol*. 2014;113:504-10.
30. Kaul P, McAlister FA, Ezekowitz JA, Grover VK, Quan H. Ethnic differences in 1-year mortality among patients hospitalised with heart failure. *Heart*. 2011;97:1048-53.

31. Luo N, Teng TK, Tay WT, Anand IS, Kraus WE, Liew HB, et al. Multinational and multiethnic variations in health-related quality of life in patients with chronic heart failure. *Am Heart J.* 2017;191:75-81.
32. Osenenko KM, Kuti E, Deighton AM, Pimple P, Szabo SM. Burden of hospitalization for heart failure in the United States: a systematic literature review. *J Manag Care Spec Pharm.* 2022;28:157-67.
33. Hessel FP. Overview of the socio-economic consequences of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021;11:254-62.
34. Delgado JF, Oliva J, Llano M, Pascual-Figal D, Grillo JJ, Comín-Colet J, et al. Costes sanitarios y no sanitarios de personas que padecen insuficiencia cardíaca crónica sintomática en España. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:643-50.
35. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392:1789-858.
36. Zhou Y, Zhu Y, Zeng J. Research Update on the Pathophysiological Mechanisms of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Curr Mol Med.* 2023;23:54-62.
37. Borlaug BA, Redfield MM. Diastolic and systolic heart failure are distinct phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation.* 2011;123:2006-13.
38. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37:2129-200.

39. Lam CSP, Voors AA, Piotr P, McMurray JJV, Solomon SD. Time to rename the middle child of heart failure: heart failure with mildly reduced ejection fraction. *Eur Heart J.* 2020;41:2353-5.
40. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J.* 2018;39:26-35.
41. Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, Jhund PS, Rosano GM, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1230-9.
42. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2016;37:455-62.
43. Requena-Ibáñez JA, Santos-Gallego CG, Badimón JJ. Los iSGLT2 en la insuficiencia cardíaca. ¿Sus beneficios pueden extenderse a todo el espectro de la fracción de eyección? *Rev Esp Cardiol.* 2022;75:834-42.
44. von Lueder TG, Kotecha D, Atar D, Hopper I. Neurohormonal Blockade in Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2017;3:19-24.
45. Schwinger RHG. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021;11:263-76.
46. Francis GS, Goldsmith SR, Levine TB, Olivari MT, Cohn JN. The neurohumoral axis in congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1984;101:370-7.

47. Dzau VJ. Renal and circulatory mechanisms in congestive heart failure. *Kidney Int.* 1987;31:1402-15.
48. Benedict CR, Johnstone DE, Weiner DH, Bourassa MG, Bittner V, Kay R, et al. Relation of neurohumoral activation to clinical variables and degree of ventricular dysfunction: a report from the Registry of Studies of Left Ventricular Dysfunction. SOLVD Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23:1410-20.
49. Fernandes SL, Carvalho RR, Santos LG, Sá FM, Ruivo C, Mendes SL, et al. Pathophysiology and Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: State of the Art and Prospects for the Future. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114:120-9.
50. Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17:559-73.
51. Paulus WJ, Tschöpe C. A Novel Paradigm for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Comorbidities Drive Myocardial Dysfunction and Remodeling Through Coronary Microvascular Endothelial Inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:263-71.
52. Paulus WJ, Dal Canto E. Distinct Myocardial Targets for Diabetes Therapy in Heart Failure With Preserved or Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2018;6:1-7.
53. Yamamoto E, Hirata Y, Tokitsu T, Kusaka H, Sakamoto K, Yamamuro M, et al. The pivotal role of eNOS uncoupling in vascular endothelial dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2015;190:335-7.
54. Waddingham MT, Sonobe T, Tsuchimochi H, Edgley AJ, Sukumaran V, Chen YC, et al. Diastolic dysfunction is initiated by cardiomyocyte impairment ahead of endothelial dysfunction due to increased oxidative stress and inflammation in an experimental prediabetes model. *J Mol Cell Cardiol.* 2019;137:119-31.

55. Brandt MM, Nguyen ITN, Krebber MM, van de Wouw J, Mokry M, Cramer MJ, et al. Limited synergy of obesity and hypertension, prevalent risk factors in onset and progression of heart failure with preserved ejection fraction. *J Cell Mol Med.* 2019;23:6666-78.
56. Guazzi M, Wilhelm M, Halle M, Van Craenenbroeck E, Kemps H, de Boer RA, et al. Exercise testing in heart failure with preserved ejection fraction: an appraisal through diagnosis, pathophysiology and therapy. *Eur J Heart Fail.* 2022;24:1327-45.
57. Zweerink A, van der Lingen ACJ, Handoko ML, van Rossum AC, Allaart CP. Chronotropic Incompetence in Chronic Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2018;11:e004969.
58. Phan TT, Shivu GN, Abozguia K, Davies C, Nassimizadeh M, Jimenez D, et al. Impaired heart rate recovery and chronotropic incompetence in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2010;3:29-34.
59. Domínguez E, Palau P, Núñez E, Ramón JM, López L, Melero J, et al. Heart rate response and functional capacity in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2018;5:579-85.
60. Wolsk E, Kaye DM, Komtebedde J, Shah SJ, Borlaug BA, Burkhoff D, et al. Determinants and consequences of heart rate and stroke volume response to exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:754-64.
61. Brubaker PH, Kitzman DW. Chronotropic incompetence: causes, consequences, and management. *Circulation.* 2011;123:1010-20.
62. Abudiab MM, Redfield MM, Melenovsky V, Olson TP, Kass DA, Johnson BD, et al. Cardiac output response to exercise in relation to metabolic demand in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2013;15:776-85.

63. Mesquita T, Zhang R, Cho JH, Zhang R, Lin YN, Sanchez L, et al. Mechanisms of Sinoatrial Node Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2022;145:45-60.
64. Sarma S, Stoller D, Hendrix J, Howden E, Lawley J, Livingston S, et al. Mechanisms of Chronotropic Incompetence in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2020;13:e006331.
65. Mohammed SF, Borlaug BA, McNulty S, Lewis GD, Lin G, Zakeri R, et al. Resting ventricular-vascular function and exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction: a RELAX trial ancillary study. *Circ Heart Fail*. 2014;7:580-9.
66. Sarma S, Howden E, Lawley J, Samels M, Levine BD. Central Command and the Regulation of Exercise Heart Rate Response in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2021;143:783-9.
67. Vinereanu D, Nicolaidis E, Tweddel AC, Fraser AG. "Pure" diastolic dysfunction is associated with long-axis systolic dysfunction. Implications for the diagnosis and classification of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:820-8.
68. Cioffi G, Senni M, Tarantini L, Faggiano P, Rossi A, Stefenelli C, et al. Analysis of circumferential and longitudinal left ventricular systolic function in patients with non-ischemic chronic heart failure and preserved ejection fraction (from the CARRY-IN-HFpEF study). *Am J Cardiol*. 2012;109:383-9.
69. DeVore AD, McNulty S, Alenezi F, Erbsoll M, Vader JM, Oh JK, et al. Impaired left ventricular global longitudinal strain in patients with heart failure with preserved ejection fraction: insights from the RELAX trial. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:893-900.
70. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J*. 2011;32:670-9.

71. Ohara T, Ohte N, Little WC. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: diagnosis and management. *Curr Opin Cardiol.* 2012;27:281-7.
72. Hoeper MM, Lam CSP, Vachiery JL, Bauersachs J, Gerges C, Lang IM, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a plea for proper phenotyping and further research. *Eur Heart J.* 2017;38:2869-73.
73. Waxman AB. Pulmonary Hypertension in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2011;124:133-5.
74. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation.* 2011;124:164-74.
75. Yin J, Kukucka M, Hoffmann J, Sterner-Kock A, Burhenne J, Haefeli WE, et al. Sildenafil preserves lung endothelial function and prevents pulmonary vascular remodeling in a rat model of diastolic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2011;4:198-206.
76. Santas E, Palau P, Guazzi M, de la Espriella R, Miñana G, Sanchis J, et al. Usefulness of Right Ventricular to Pulmonary Circulation Coupling as an Indicator of Risk for Recurrent Admissions in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol.* 2019;124:567-72.
77. Thenappan T, Shah SJ, Gomberg-Maitland M, Collander B, Vallakati A, Shroff P, et al. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2011;4:257-65.
78. Gerges M, Gerges C, Pistoritto AM, Lang MB, Trip P, Jakowitsch J, et al. Pulmonary Hypertension in Heart Failure. Epidemiology, Right Ventricular Function, and Survival. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192:1234-46.

79. Shults NV, Kanovka SS, Ten Eyck JE, Rybka V, Suzuki YJ. Ultrastructural Changes of the Right Ventricular Myocytes in Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e011227.
80. Potus F, Ruffenach G, Dahou A, Thebault C, Breuils-Bonnet S, Tremblay È, et al. Downregulation of MicroRNA-126 Contributes to the Failing Right Ventricle in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation.* 2015;132:932-43.
81. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2019;40:3297-317.
82. Kawaguchi M, Hay I, Fetcs B, Kass DA. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation.* 2003;107:714-20.
83. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:137-55.
84. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2022;387:1089-98.
85. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995-2008.

86. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1413-24.
87. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021;385:1451-61.
88. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Jr., Ferdinand K, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med.* 2004;351:2049-57.
89. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol.* 2022;75:523.e1-.e114.
90. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khalique Z, Gregson J, Newsome S, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet.* 2019;393:61-73.
91. Palau P, Seller J, Domínguez E, Sastre C, Ramón JM, de La Espriella R, et al. Effect of β -Blocker Withdrawal on Functional Capacity in Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78:2042-56.
92. Schwartz B, Schou M, Gislason GH, Køber L, Torp-Pedersen C, Andersson C. Prevalence and incidence of various Cancer subtypes in patients with heart failure vs matched controls. *Int J Cardiol.* 2020;316:209-13.
93. Leedy DJ, Reding KW, Vasbinder AL, Anderson GL, Barac A, Wactawski-Wende J, et al. The association between heart failure and incident cancer in women: an analysis of the Women's Health Initiative. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:1712-21.

94. Selvaraj S, Bhatt DL, Claggett B, Djoussé L, Shah SJ, Chen J, et al. Lack of Association Between Heart Failure and Incident Cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1501-10.
95. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med*. 1989;321:129-35.
96. Christen WG, Gaziano JM, Hennekens CH. Design of Physicians' Health Study II--a randomized trial of beta-carotene, vitamins E and C, and multivitamins, in prevention of cancer, cardiovascular disease, and eye disease, and review of results of completed trials. *Ann Epidemiol*. 2000;10:125-34.
97. Camilli M, Chiabrando JG, Lombardi M, Del Buono MG, Montone RA, Lombardo A, et al. Cancer incidence and mortality in patients diagnosed with heart failure: results from an updated systematic review and meta-analysis. *Cardiooncology*. 2023;9:8.
98. Ameri P, Bertero E, Meijers WC. Cancer is a comorbidity of heart failure. *Eur Heart J*. 2023;44:1133-5.
99. de Boer RA, Hulot J-S, Tocchetti CG, Aboumsallem JP, Ameri P, Anker SD, et al. Common mechanistic pathways in cancer and heart failure. A scientific roadmap on behalf of the Translational Research Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2020;22:2272-89.
100. Aboumsallem JP, Moslehi J, de Boer RA. Reverse Cardio-Oncology: Cancer Development in Patients With Cardiovascular Disease. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e013754.
101. Bertero E, Ameri P, Maack C. Bidirectional Relationship Between Cancer and Heart Failure: Old and New Issues in Cardio-oncology. *Card Fail Rev*. 2019;5:106-11.

102. de Boer RA, Meijers WC, van der Meer P, van Veldhuisen DJ. Cancer and heart disease: associations and relations. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1515-25.
103. Cuomo A, Pirozzi F, Attanasio U, Franco R, Elia F, De Rosa E, et al. Cancer Risk in the Heart Failure Population: Epidemiology, Mechanisms, and Clinical Implications. *Curr Oncol Rep.* 2020;23:7.
104. Chianca M, Panichella G, Fabiani I, Giannoni A, L'Abbate S, Aimò A, et al. Bidirectional Relationship Between Cancer and Heart Failure: Insights on Circulating Biomarkers. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:936654.
105. Van't Klooster CC, Ridker PM, Hjortnaes J, van der Graaf Y, Asselbergs FW, Westerink J, et al. The relation between systemic inflammation and incident cancer in patients with stable cardiovascular disease: a cohort study. *Eur Heart J.* 2019;40:3901-9.
106. Mann DL. Inflammatory Mediators and the Failing Heart. *Circulation Research.* 2002;91:988-98.
107. Libby P, Kobold S. Inflammation: a common contributor to cancer, aging, and cardiovascular diseases—expanding the concept of cardio-oncology. *Cardiovasc Res.* 2019;115:824-9.
108. 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.* 2017;377:1119-31.
109. Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, Everett BM, Libby P, Glynn RJ. Effect of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017;390:1833-42.

110. Everett BM, Cornel JH, Lainscak M, Anker SD, Abbate A, Thuren T, et al. Anti-Inflammatory Therapy With Canakinumab for the Prevention of Hospitalization for Heart Failure. *Circulation*. 2019;139:1289-99.
111. Moris D, Spartalis M, Spartalis E, Karachaliou GS, Karaolani GI, Tsourouflis G, et al. The role of reactive oxygen species in the pathophysiology of cardiovascular diseases and the clinical significance of myocardial redox. *Ann Transl Med*. 2017;5:326.
112. Mongirdienė A, Skrodenis L, Varoneckaitė L, Mierkytė G, Gerulis J. Reactive Oxygen Species Induced Pathways in Heart Failure Pathogenesis and Potential Therapeutic Strategies. *Biomedicines*. 2022;10:602.
113. Cai H, Men H, Cao P, Zheng Y. Mechanism and prevention strategy of a bidirectional relationship between heart failure and cancer (Review). *Exp Ther Med*. 2021;22:1463.
114. de Boer RA, Hulot JS, Tocchetti CG, Aboumsallem JP, Ameri P, Anker SD, et al. Common mechanistic pathways in cancer and heart failure. A scientific roadmap on behalf of the Translational Research Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2020;22:2272-89.
115. Allard MF, Schonekess BO, Henning SL, English DR, Lopaschuk GD. Contribution of oxidative metabolism and glycolysis to ATP production in hypertrophied hearts. *Am J Physiol* 1994;267:H742-H50.
116. Ritterhoff J, Young S, Villet O, Shao D, Neto FC, Bettcher LF, et al. Metabolic Remodeling Promotes Cardiac Hypertrophy by Directing Glucose to Aspartate Biosynthesis. *Circulation Research*. 2020;126:182-96.
117. Umbarawan Y, Syamsunarno MRAA, Koitabashi N, Yamaguchi A, Hanaoka H, Hishiki T, et al. Glucose is preferentially utilized for biomass synthesis in pressure-

overloaded hearts: evidence from fatty acid-binding protein-4 and -5 knockout mice. *Cardiovasc Res.* 2018;114:1132-44.

118. Shiojima I, Sato K, Izumiya Y, Schiekofer S, Ito M, Liao R, et al. Disruption of coordinated cardiac hypertrophy and angiogenesis contributes to the transition to heart failure. *J Clin Invest.* 2005;115:2108-18.

119. Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature.* 2011;473:298-307.

120. Thavendiranathan P, Nolan M. An emerging epidemic: cancer and heart failure. *Clin Sci.* 2017;131:113-21.

121. Farmakis D, Stafylas P, Giamouzis G, Maniadakis N, Parissis J. The medical and socioeconomic burden of heart failure: A comparative delineation with cancer. *Int J Cardiol.* 2016;203:279-81.

122. Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, Konety SH. Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer. *Circulation.* 2016;133:1104-14.

123. Meijers WC, de Boer RA. Common risk factors for heart failure and cancer. *Cardiovasc Res.* 2019;115(6):844-53.

124. Jacobs L, Efremov L, Ferreira JP, Thijs L, Yang WY, Zhang ZY, et al. Risk for Incident Heart Failure: A Subject-Level Meta-Analysis From the Heart “OMics” in AGEing (HOMAGE) Study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e005231.

125. Bayliss EA, Reifler LM, Zeng C, McQuillan DB, Ellis JL, Steiner JF. Competing Risks of Cancer Mortality and Cardiovascular Events in Individuals with Multimorbidity. *J Comorb.* 2014;4:29-36.

126. Tu H, Wen CP, Tsai SP, Chow W-H, Wen C, Ye Y, et al. Cancer risk associated with chronic diseases and disease markers: prospective cohort study. *BMJ*. 2018;360:k134.
127. Akinyemiju T, Wiener H, Pisu M. Cancer-related risk factors and incidence of major cancers by race, gender and region; analysis of the NIH-AARP diet and health study. *BMC Cancer*. 2017;17:597.
128. Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet*. 2003;362:847-52.
129. Egami K, Murohara T, Shimada T, Sasaki K-i, Shintani S, Sugaya T, et al. Role of host angiotensin II type 1 receptor in tumor angiogenesis and growth. *J Clin Invest*. 2003;112:67-75.
130. Le CP, Nowell CJ, Kim-Fuchs C, Botteri E, Hiller JG, Ismail H, et al. Chronic stress in mice remodels lymph vasculature to promote tumour cell dissemination. *Nat Commun*. 2016;7:10634.
131. Cole SW, Nagaraja AS, Lutgendorf SK, Green PA, Sood AK. Sympathetic nervous system regulation of the tumour microenvironment. *Nat Rev Cancer*. 2015;15:563-72.
132. Oatmen KE, Cull E, Spinale FG. Heart failure as interstitial cancer: emergence of a malignant fibroblast phenotype. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:523-31.
133. George AJ, Thomas WG, Hannan RD. The renin-angiotensin system and cancer: old dog, new tricks. *Nat Rev Cancer*. 2010;10:745-59.
134. Bertero E, Canepa M, Maack C, Ameri P. Linking Heart Failure to Cancer. *Circulation*. 2018;138:735-42.

135. Coelho M, Soares-Silva C, Brandão D, Marino F, Cosentino M, Ribeiro L. β -Adrenergic modulation of cancer cell proliferation: available evidence and clinical perspectives. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017;143:275-91.
136. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2148-59.
137. Dewey CM, Spitler KM, Ponce JM, Hall DD, Grueter CE. Cardiac-Secreted Factors as Peripheral Metabolic Regulators and Potential Disease Biomarkers. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003101.
138. Meijers WC, Maglione M, Bakker SJL, Oberhuber R, Kieneker LM, Jong Sd, et al. Heart Failure Stimulates Tumor Growth by Circulating Factors. *Circulation*. 2018;138:678-91.
139. Hicks BM, Filion KB, Yin H, Sakr L, Udell JA, Azoulay L. Angiotensin converting enzyme inhibitors and risk of lung cancer: population based cohort study. *BMJ*. 2018;363:k4209.
140. Kristensen KB, Hicks B, Azoulay L, Pottegård A. Use of ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) Inhibitors and Risk of Lung Cancer. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2021;14:e006687.
141. Lin SY, Lin CL, Lin CC, Hsu WH, Lin CD, Wang IK, et al. Association between Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Lung Cancer-A Nationwide, Population-Based, Propensity Score-Matched Cohort Study. *Cancers (Basel)*. 2020;12:747.
142. Anderson JL, Knowlton KU, Muhlestein JB, Bair TL, Le VT, Horne BD. Evaluation of Treatment With Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and the Risk of Lung Cancer: ERACER-An Observational Cohort Study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2021;26:321-7.

143. Wu Z, Yao T, Wang Z, Liu B, Wu N, Lu M, et al. Association between angiotensin-converting enzyme inhibitors and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2023;128:168-76.
144. Sipahi I, Chou J, Mishra P, Debanne SM, Simon DI, Fang JC. Meta-analysis of randomized controlled trials on effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on cancer risk. *Am J Cardiol*. 2011;108:294-301.
145. Yoon C, Yang HS, Jeon I, Chang Y, Park SM. Use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors or angiotensin-receptor blockers and cancer risk: a meta-analysis of observational studies. *CMAJ*. 2011;183:E1073-84.
146. Batais M, Almigbal T, Alotaibi K, Alodhayani A, Alkhushail A, Altheaby A, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and risk of lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2021;100:e25714.
147. Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2010;11:627-36.
148. Bangalore S, Kumar S, Kjeldsen SE, Makani H, Grossman E, Wetterslev J, et al. Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324,168 participants from randomised trials. *Lancet Oncol*. 2011;12:65-82.
149. Collaboration TAT. Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, candesartan, and losartan on cancers in 15 trials enrolling 138 769 individuals. *J Hypertens*. 2011;29:623-35.
150. Datzmann T, Fuchs S, Andree D, Hohenstein B, Schmitt J, Schindler C. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled clinical trial evidence refutes

relationship between pharmacotherapy with angiotensin-receptor blockers and an increased risk of cancer. *Eur J Intern Med.* 2019;64:1-9.

151. Shao SC, Lai CC, Chen YH, Lai EC, Hung MJ, Chi CC. Associations of thiazide use with skin cancers: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2022;20:228.

152. Nochaiwong S, Chuamanochan M, Ruengorn C, Noppakun K, Awiphan R, Phosuya C, et al. Use of Thiazide Diuretics and Risk of All Types of Skin Cancers: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2022;14:2566.

153. Kreutz R, Algharably EAH, Douros A. Reviewing the effects of thiazide and thiazide-like diuretics as photosensitizing drugs on the risk of skin cancer. *J Hypertens.* 2019;37:1950-8.

154. Biggar RJ, Andersen EW, Wohlfahrt J, Melbye M. Spironolactone use and the risk of breast and gynecologic cancers. *Cancer Epidemiol.* 2013;37:870-5.

155. Bommareddy K, Hamade H, Lopez-Olivo MA, Wehner M, Tosh T, Barbieri JS. Association of Spironolactone Use With Risk of Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2022;158:275-82.

156. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer.* 2018;103:356-87.

157. Tini G, Bertero E, Signori A, Sormani MP, Maack C, De Boer RA, et al. Cancer Mortality in Trials of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e016309.

158. Pardo-Martínez P, Barge-Caballero E, Bouzas-Mosquera A, Barge-Caballero G, Couto-Mallón D, Paniagua-Martín MJ, et al. Real world comparison of spironolactone and eplerenone in patients with heart failure. *Eur J Intern Med.* 2022;97:86-94.
159. Barge-Caballero E, Montero-Fole B, Barge-Caballero G, Couto-Mallón D, Paniagua-Martín MJ, Pardo-Martínez P, et al. Clinical profile and causes of death according to ejection fraction in patients with heart failure cared for in a specialized Cardiology unit. *Rev Clin Esp.* 2022;222:152-60.
160. Barge-Caballero E, Barge-Caballero G, Couto-Mallón D, Paniagua-Martín MJ, Marzoa-Rivas R, Naya-Leira C, et al. Comparación de mortalidad pronosticada y mortalidad observada en pacientes con insuficiencia cardíaca tratados en una unidad clínica especializada. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73:652-9.
161. <https://gco.iarc.fr/overtime/en> [1 de marzo de 2021].
162. Doll R, Payne P, Waterhouse J. Cancer incidence in five countries: a technical report. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 1966. Available in, <https://www.springer.com/gp/book/9783540034759>.
163. <https://seom.org/prensa/el-cancer-en-cifras> [5 de octubre de 2023].
164. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *Journal of the American Statistical Association.* 1999;94:496-509.
165. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *JASA.* 1958;53:457-81.
166. Rich JT, Neely JG, Paniello RC, Voelker CC, Nussenbaum B, Wang EW. A practical guide to understanding Kaplan-Meier curves. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;143:331-6.

167. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol.* 1972;34:187-202.
168. Didona D, Paolino G, Bottoni U, Cantisani C. Non Melanoma Skin Cancer Pathogenesis Overview. *Biomedicines.* 2018;6:6.
169. Meijers WC, de Boer RA. Common risk factors for heart failure and cancer. *Cardiovas Res.* 2019;115:844-53.
170. Cardwell CR, Mc Menamin ÚC, Hicks BM, Hughes C, Cantwell MM, Murray LJ. Drugs affecting the renin-angiotensin system and survival from cancer: a population based study of breast, colorectal and prostate cancer patient cohorts. *BMC Med.* 2014;12:28.
171. Méndez-Bailón M, Lorenzo-Villalba N, Romero-Correa M, Guisado-Espartero E, González-Soler J, Rugeles-Niño J, et al. Cancer Impacts Prognosis on Mortality in Patients with Acute Heart Failure: Analysis of the EPICTER Study. *J Clin Med.* 2022;11:571.
172. Ameri P, Canepa M, Luigi Nicolosi G, Marchioli R, Latini R, Tavazzi L, et al. Cancer in chronic heart failure patients in the GISSI-HF trial. *Eur J Clin Invest.* 2020;50:e13273.
173. Tuzovic M, Yang EH, Sevag Packard RR, Ganz PA, Fonarow GC, Ziaeeian B. National Outcomes in Hospitalized Patients With Cancer and Comorbid Heart Failure. *J Card Fail.* 2019;25:516-21.
174. Smilowitz NR, Banco D, Katz SD, Beckman JA, Berger JS. Association between heart failure and perioperative outcomes in patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2021;7:68-75.

ANEXO 1

ANEXO 1

En el presente Anexo se adjunta el artículo científico publicado en la revista *European Journal of Internal Medicine* en septiembre de 2022, en el que se presentan los principales resultados de la investigación que ha dado lugar a esta Tesis Doctoral. Dicha revista se sitúa en el primer cuartil de la categoría JCR “*Medicine, General and Internal*”, con un factor de impacto de 8 según la última actualización del *SCI Journal Citation Reports* del año 2022.

Sagastagoitia-Fornie M, Barge-Caballero E, Barge-Caballero G, Couto-Mallón D, Paniagua-Martín MJ, Enríquez-Vázquez D, et al. Cancer in patients with heart failure: Incidence, risk factors and prognostic impact. Eur J Intern Med. 2022 Nov;105: 89-96.



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Internal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejim



Original article

Cancer in patients with heart failure: Incidence, risk factors and prognostic impact



Marta Sagastagoitia-Fornie^a, Eduardo Barge-Caballero^{a, b, c, d}, Gonzalo Barge-Caballero^{b, c, d}, David Couto-Mallón^{b, d}, María J. Paniagua-Martín^{b, c, d}, Daniel Enríquez-Vázquez^b, Paula Blanco-Canosa^{b, c, d}, Zulaika Grille-Cancela^{b, c, d}, Manuel Jiménez-Navarro^e, Javier Muñiz^{c, d}, José M. Vázquez-Rodríguez^{b, d}, María G. Crespo-Leiro^{b, c, d}

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Arquitecto Marqués, Ferrol (A Coruña), Spain

^b Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), A Coruña, Spain

^c Grupo de Investigación Cardiovascular (GRINCAR), Universidad de A Coruña (UDC), A Coruña, Spain

^d Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

^e Facultad de Medicina, Universidad de Málaga, Málaga, Spain

ABSTRACT

Aims: To assess the incidence of cancer diagnosis and cancer-related mortality in patients with heart failure (HF).

Methods: Observational study based in a prospective cohort of patients with HF referred to a specialized Spanish clinic between 2010 and 2019. The observed incidence of malignancies (excluding non-melanoma skin cancer) was compared to that expected for the general Spanish population according to the Global Cancer Observatory.

Results: We studied 1909 consecutive patients with HF. Over a median follow-up of 4.07 years, 165 new cases of malignancy were diagnosed. Observed age-standardized incidence rates of cancer were 861 (95% CI 618.4–2159.4) cases per 100,000 patients-years in men and 728.5 (95% CI 451.1–4308.7) cases per 100,000 patients-years in women; while age-standardized incidence rates of cancer expected for the general Spanish population were 479.4 cases per 100,000 patients-years in men (risk ratio = 1.80) and 295.5 cases per 100,000 patients-years in women (risk ratio = 2.46). Both a history of pre-existing malignancy at baseline and the development of new malignancies during follow-up were associated with reduced survival. Observed age-standardized cancer-related mortality was 344.1 (95% CI 202.1–1675) deaths per 100,000 patient-years in men and 217.0 (95% CI 32.8–3949.3) deaths per 100,000 patient-years in women; while age-standardized cancer-related mortality expected for the general Spanish population was 201.4 deaths per 100,000 patients-years in men (risk ratio = 1.71) and 96.2 deaths per 100,000 patients-years in women (risk ratio = 2.26).

Conclusion: Patients with HF showed higher incidence rates of cancer diagnosis and cancer-related mortality than those expected for the general population.

1. Introduction

Heart Failure (HF) and cancer are the main causes of morbidity and mortality in developed countries [1], and their prevalence is increasing due to ageing of the population. Therefore, patients with both pathologies represent a challenge in our daily clinical practice [2]. Several cancer therapies have cardio-toxic effects and may increase the risk of developing HF in patients with malignancies [3]. Furthermore, a few recent studies have suggested that there could also be a relation between HF and cancer in the opposite direction, in other words, that patients with HF might be exposed to an increased risk of incident malignancies

[4–9]. Many pathophysiological hypotheses tried to explain this possible association between pre-existing HF and increased cancer risk, although they are at the time weak and not yet consolidated, with controversial published evidence. In addition, HF patients who develop cancer may not be offered standard oncological treatments because of concerns of tolerability, and this could affect their prognosis negatively [10].

The main objective of this study was to assess the incidence of new cancer diagnoses and cancer-related mortality in patients with HF, and to compare them with those estimated for the general population. Additionally, we aimed to identify specific risk factors for cancer in the HF population, as well as to assess the prognostic impact of pre-existing

Abbreviations: ACE, Angiotensin converter enzyme.; CI, Confidence Interval.; HF, Heart Failure.; HR, Hazard-Ratio.; IR, Incidence Rate; LVEF, Left Ventricular Ejection Fraction; NYHA, New York Heart Association.

* Corresponding author at: Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante. Servicio de Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC). As Xubias, 84, CP 15006, A Coruña, Spain.

E-mail address: Eduardo.barge.caballero@sergas.es (E. Barge-Caballero).

<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.09.008>

Received 1 July 2022; Received in revised form 30 August 2022; Accepted 1 September 2022

Available online 16 September 2022

0953-6205/© 2022 European Federation of Internal Medicine. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

and incident malignancies in these individuals.

2. Methods

2.1. Study description

We conducted an observational single-center study based on the prospective clinical registry of ambulatory patients with chronic HF who were referred to the specialized HF external clinic of the Cardiology Department of the Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (A Coruña, Spain) since January 1st, 2010 to December 31st, 2019.

Most of the data presented in this study were extracted from the *Sistema Inteligente de Monitorización (SiMon®)*, an electronic manager of clinical records developed by our own institution. This application contains a database in which comprehensive information regarding the baseline clinical characteristics and long-term follow-up of all HF patients referred to our department is collected prospectively since their first medical visit. Several previous publications from our group were based in this source of clinical information [11–13]. Additionally, a clinical cardiologist from our institution (M. S.F.) conducted an individual, case-by-case review of the clinical records of all patients with HF included in the registry, to collect specific data about every cancer case diagnosed in these subjects.

The study protocol was approved by the Committee for Ethics in Clinical Investigation of the Autonomous Community of Galicia (Spain). Informed consent was collected from study participants.

2.2. Study variables

The incidence of newly diagnosed malignancies during follow-up was the primary endpoint of the study. Non-melanoma skin cancer was specifically excluded from the definition of the primary endpoint, with the purpose to compare our results with those estimated for the general Spanish population by the Global Cancer Observatory (<https://gco.iarc.fr/overtime/en>).

Repeated episodes of cancer in a same patient were counted as >1 malignant event only in the case that they affected different body sites and were not justified by dissemination from a single primary site. Therefore, episodes of cancer with multiple relapses or distant metastases affecting more than one body site were counted only as one malignant event.

Patients were followed since the date of study enrolment until the date of death or until the date of heart transplantation, if performed. Otherwise, follow-up was completed on July 31st, 2021.

2.3. Causes of death

Causes of death were collected from clinical records, autopsy reports or medical certificates of death. Cardiovascular deaths were those caused by refractory HF, arrhythmias, acute coronary syndrome, cerebrovascular disease, arterial or venous thromboembolism, peripheral artery disease or complications of a cardiovascular procedure, as well as unexplained sudden deaths.

In patients who died after having a diagnosis of malignant disease, cancer-related death was assumed unless other evident primary cause of death could be identified.

2.4. Statistical analyses

In this study, qualitative variables are expressed by means of proportions, while quantitative variables are expressed by means (standard deviation) or median (rank), as appropriate.

Crude incidence rates of cancer diagnosis and cancer-related death in the study cohort were calculated separately in women and in men, and across different segments of age (15–49, 50–59, 60–69, 70–79 and ≥80 years). Individuals in the paediatric age (<15 years) were not

represented in our cohort, as they are not seen in our specialized HF clinic. Ninety-five% confidence intervals (CI) of incidence rates were estimated by means of the normal approximation. Age-standardized incidence rates of cancer diagnosis and cancer-related death were adjusted by means of the direct method, taking the modified world standard population proposed by Doll et al. [14] as a reference. These assumptions were made to compare our findings with the estimations published by the Global Cancer Observatory (<https://gco.iarc.fr/overtime/en>).

Crude incidence rates of cancer diagnosis and cancer-related death observed in the study cohort were compared by means of the normal approximation with those reported for the general Spanish population aged ≥15 years by the Global Cancer Observatory (all sites, excluding non-melanoma skin cancer). Given that the incidence of cancer diagnosis and cancer-related death decreased in the general Spanish population along the recruitment period of our study (2010–2019), we decided to use the Global Cancer Observatory estimations for the year 2010 as the reference for comparison. This approach, therefore, was a conservative evaluation of the potential role of HF as a risk factor for cancer and cancer-related mortality.

Fine-Gray's competing risks regression was used to identify independent risk factors for incident malignancy (excluding non-melanoma skin cancer) in the study population. Both death from any cause and heart transplantation were considered as competing events for incident malignancy. Initially, we evaluated the univariate associations of all relevant baseline clinical variables and the risk of incident malignancy (excluding non-melanoma skin cancer) during follow-up. Variables which showed a univariate p-value <0.10 in this first analysis entered a multivariable backward stepwise process with a p-removal criterion of <0.10. The variables that remained in the final model were considered as independent risk factors for incident malignancy.

Candidate variables explored as potential risk factors for malignancy in the first step of the competing risks analysis were age, gender, history of smoking, history of alcohol abuse, diabetes mellitus, body mass index, hypertension, dyslipidaemia, coronary artery disease, chronic obstructive pulmonary disease, previous history of malignancy (other than non-melanoma skin cancer), chronic renal failure (glomerular filtration rate <60 ml/min), anaemia, New York Heart Association (NYHA) class III or IV (vs. I or II), serum NTproBNP, left ventricular ejection fraction (LVEF), diuretic use, angiotensin converter enzyme (ACE) inhibitor use, angiotensin 2 receptor blocker use, sacubitril-valsartan use, beta-blocker use, mineralocorticoid receptor antagonist use, ivabradine use and digoxin use. Among them, only 6 variables showed a univariate p-value <0.10 and, so, entered the backward stepwise process –age, history of smoking, ACE inhibitor use, coronary artery disease, female gender and chronic obstructive pulmonary disease–. Given that the number of patients who developed newly diagnosed malignancies during follow-up was 156, the variable-to-event ratio of the backward stepwise multivariable model was 26.

The Kaplan-Meier method was used to depict the long-term survival curves of study participants after study enrolment, as well as after a new subsequent diagnosis of cancer. Multivariable Cox's regression models were used to evaluate the impact of a previous diagnosis of malignancy at baseline and of a new diagnosis of malignancy during follow-up on the long-term survival of HF patients. For this purpose, incident malignancy was treated as a time-dependent co-variable.

Statistical significance was set as a p-value <0.05 for all contrasts. Statistical analyses were performed with Epidat 4.2, SPSS 25 and Stata 14.

3. Results

3.1. Study population

The study population was formed by 1909 ambulatory patients with HF, which were referred to our clinic since January 1st, 2010 to

December 31st, 2019.

The median age of studied patients was 64.4 years (range 15.9 to 94.2 years), and 537 (28.1%) were women. An antecedent of coronary artery disease was noted in 791 (41.4%) patients and left ventricular ejection fraction was $\leq 40\%$ in 1431 (75%) cases.

3.2. Previous history of cancer at baseline

A previous history of cancer was present in 285 (15%) patients at baseline, with a total number of 309 cancer sites. Among them, 43 (2.3%) patients had exclusively an antecedent of non-melanoma skin cancer, while an antecedent of other types of cancer was present in the remaining 242 (12.7%) patients. Fig. 1 (panel A) shows the specific sites of cancer in patients who presented a history of pre-existing neoplasms at baseline.

Treatment of previous cancer episodes included surgery in 212 (68.6%) cases, chemotherapy in 116 (37.5%) cases, radiotherapy in 80 (25.9%) cases and hormonotherapy in 36 (11.7%) cases.

3.3. Newly diagnosed cancer during follow-up

Patients were followed over a median period of 4.07 years (range 0.1 to 11.5 years), which corresponded to an overall follow-up of 8814.1 patients-years. Over this period, 196 new cases of cancer were diagnosed in 186 (9.7%) patients. Thirty-one (15.8%) cases corresponded to new diagnoses of non-melanoma skin cancer, while 165 (84.2%) cases, which occurred in 156 patients, corresponded to new diagnoses of other types of cancer. Among this latter group, 21 cases were second malignant tumours in patients with a previous story of non-melanoma skin cancer.

Fig. 1 (panel B) shows the specific sites of newly diagnosed cancer cases during long-term follow-up in the study population.

3.4. Baseline clinical characteristics according to cancer history

Table 1 shows the baseline clinical characteristics of patients with a history of previous malignant disease (excluded non-melanoma skin cancer) at baseline ($n = 242$), patients with a new diagnosis of malignancy (excluded non-melanoma skin cancer) during follow-up ($n = 132$), and patients with no malignancy ($n = 1535$).

3.5. Incidence of malignancy

In the whole study cohort, crude incidence rate of malignancy (all sites, excluding non-melanoma skin cancer) during long-term follow-up was 1872 (95% CI 1586.4–2157.6) episodes per 100,000 patients-years.

Crude incidence rate of all types of cancer in the whole study cohort reached 2223.7 episodes per 100,000 patients-years (95% confidence interval (CI) 1912.4–2535) when incident cases of non-melanoma skin cancer were also counted as events.

Crude incidence rate of malignancy (all sites, excluding non-melanoma skin cancer) was 1873.9 (95% CI 1545.4–2202.4) episodes per 100,000 patients-years among patients with LVEF $\leq 40\%$ ($n = 1431$) and 1866 (95% CI 1287.8–2444.3) episodes per 100,000 patients-years among patients with LVEF $>40\%$ ($n = 478$).

If patients with a previous history of non-melanoma skin cancer were excluded from the analysis, the estimated crude incidence rate of malignancy (all sites, excluding non-melanoma skin cancer) during long-term follow-up in the whole study cohort was 1802.1 (95% CI 1504.6–2099.5) episodes per 100,000 patients-years.

3.6. Comparison with the general Spanish population

Table 2 shows the specific crude incidence rates of malignancy (all sites, excluding non-melanoma skin cancer) observed in the study cohort, as well as those estimated by the Global Cancer Observatory for the general Spanish population aged ≥ 15 years, across different age and gender subgroups.

Crude incidence rates of malignancy observed in the study population were significantly higher than those expected for the general Spanish population, both in women (observed = 1291.7 (95% CI 850.9–1732.4) cases per 100,000 patients-years; expected = 441.2 cases per 100,000 patients-years; $p < 0.001$; crude risk ratio = 2.93) and in men (observed = 2108.8 (95% CI 1749.1–2468.6) cases per 100,000 patients-years; expected = 681.6 cases per 100,000 patients-years; $p < 0.01$; crude risk ratio = 3.09) (Fig. 2).

Age-standardized incidence rates of malignancy (excluding non-melanoma skin cancer) observed in the study population were 861 (95% CI 618.4–2159.4) cases per 100,000 patients-years in men and 728.5 (95% CI 451.1–4308.7) cases per 100,000 patients-years in women. According to the Global Cancer Observatory, the age-standardized incidence rates of malignancy expected for the general Spanish population aged ≥ 15 years were 479.4 cases per 100,000 patients-years in men (age-standardized risk ratio = 1.80) and 295.5 cases per 100,000 patients-years in women (age-standardized risk ratio = 2.46) (Fig. 2).

Supplemental Table 1 shows crude and age-standardized incidence rates of the most frequent specific types of cancer in the study population, as compared with those expected in the general Spanish population aged ≥ 15 years, according to the Global Cancer Observatory.

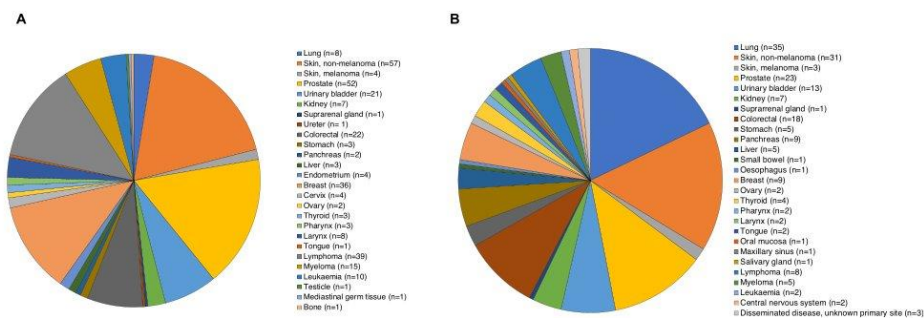


Fig. 1. Cancer sites in patients with a history of previous cancer at baseline (panel A) and in patients with newly diagnosed tumours during long-term follow-up (panel B).

Table 1
Baseline clinical characteristics of study patients classified according to the presence or absence of malignancy (excluding non-melanoma skin cancer), either as a previous diagnosis or newly diagnosed during follow-up. NYHA, New York Heart Association.

	No malignancy (N = 1535)	Previous history of malignancy* (N = 242)	Newly diagnosed malignancy (N = 132)	P value
Age (years)	62.3 ± 12.5	67.5 ± 11.7	66.9 ± 8.2	<0.01
Women	421 (27.4%)	92 (38%)	24 (18.2%)	<0.01
Hypertension	798 (52%)	148 (61.2%)	76 (57.6%)	0.02
Diabetes mellitus	452 (29.4%)	86 (35.5%)	45 (34.1%)	0.10
Obesity	547 (35.6%)	64 (26.4%)	44 (33.3%)	0.02
Dyslipidaemia	818 (53.3%)	131 (54.1%)	74 (56.1%)	0.81
History of smoking	898 (58.5%)	112 (46.3%)	88 (66.7%)	<0.01
History of alcohol abuse	416 (27.1%)	53 (21.9%)	44 (33.3%)	0.05
Coronary heart disease	646 (42.1%)	79 (32.6%)	66 (50%)	<0.01
Atrial fibrillation	377 (24.6%)	64 (26.4%)	40 (30.3%)	0.31
Chronic obstructive pulmonary disease	150 (9.8%)	32 (13.2%)	20 (15.2%)	0.06
Peripheral artery disease	106 (6.9%)	17 (7%)	16 (12.1%)	0.08
History of stroke	137 (8.9%)	32 (13.2%)	10 (7.6%)	0.08
NYHA class III or IV	516 (33.6%)	101 (41.7%)	35 (26.5%)	<0.01
Left ventricular ejection fraction (%)	34.3 ± 13.7	36.3 ± 14.5	33.9 ± 12.9	0.08
left ventricular ejection fraction <= 40%	1154 (75.2%)	173 (71.5%)	104 (78.8%)	0.27
hemoglobin (g/dl)	13.7 ± 1.9	13 ± 1.8	13.7 ± 1.9	<0.01
Creatinine (mg/dl)	1.24 ± 0.83	1.39 ± 1.1	1.19 ± 0.38	0.02
NTproBNP (pg/dl)	3031.2 ± 4763.1	4447 ± 6696.7	2790.7 ± 4187.6	<0.01
Glomerular filtration rate (ml/min/m2)	77.9 ± 34.6	62.5 ± 27.3	72.3 ± 29.5	<0.01
Diuretic	1239 (80.7%)	214 (88.4%)	104 (78.8%)	0.01
Mineralocorticoid receptor antagonist	1000 (65.1%)	155 (64%)	76 (57.6%)	0.22
Beta-blocker	1359 (88.5%)	204 (84.3%)	120 (90.9%)	0.10
Angiotensin converter enzyme inhibitor	871 (56.7%)	120 (49.6%)	90 (68.2%)	<0.01
Angiotensin 2 receptor blocker	228 (14.9%)	36 (14.9%)	16 (12.1%)	0.69
Sacubitril-valsartan	144 (9.4%)	22 (9.1%)	5 (3.8%)	0.10
Digoxin	133 (8.7%)	20 (8.3%)	15 (11.4%)	0.55
Ivabradine	91 (5.9%)	19 (7.9%)	6 (4.5%)	0.38
Implantable defibrillator	242 (15.8%)	28 (11.6%)	19 (14.4%)	0.23

* The definition of malignancy excluded non-melanoma skin cancer.

3.7. Risk factors associated with cancer

Univariate competing risks regression identified 6 baseline clinical variables that showed a statistically significant ($p < 0.05$) or near-significant ($p < 0.10$) association with the risk of developing incident malignancies (excluding non-melanoma skin cancer) during follow-up. However, only 3 of them remained as independent predictors of this event of interest after backward stepwise multivariate analyses (Table 3). Univariate HR of all clinical variables for which their statistical association with incident malignancies were explored are presented in Supplemental Table 2.

Age (adjusted HR per 1 year = 1.04; 95% CI 1.03–1.05; $p < 0.01$), a history of smoking (adjusted HR = 1.69; 95% CI 1.19–2.38; $p < 0.01$) and the prescription of ACE inhibitors at baseline (adjusted HR = 1.56; 95%

	Women Patients		Men Patients		Crude IR (95% CI)	P value for comparison	Crude IR General Spanish population*	P value for comparison
	Cases of cancer	Patients-years of follow-up	Cases of cancer	Patients-years of follow-up				
15–49 years	69	374.9	185	1181.2	533.5 (64.6–1927.0)	0.04	254.0 (52.4–742.2)	0.07
50–59 years	113	583.9	339	1795.6	685.0 (137–1356.4)	0.66	1670.7 (1072.9–2268.6)	<0.01
60–69 years	156	747.2	446	1999.6	1472.2 (602.2–2342.1)	0.03	2600.5 (1893.7–3307.3)	<0.01
70–79 years	156	710.1	307	1105.1	1830.7 (835.5–2825.9)	0.04	3529.0 (2421.5–4636.7)	0.09
≥80 years	43	138.6	95	255.1	2164.5 (446.3–6325.6)	0.41	3136.0 (962.9–5309.1)	0.80
All	537	2554.8	1372	6259.3	1291.7 (851–1732.4)	<0.01	2108.8 (1749.1–2468.6)	<0.01

* Crude incidence rate of cancer (all sites, excluding non-melanoma skin cancer) expected for the general Spanish population of women aged ≥ 15 years in the year 2010, according to the Global Cancer Observatory. Source: <https://gco.iarc.fr/overtime/en>.
** Crude incidence rate of cancer (all sites, excluding non-melanoma skin cancer) expected for the general Spanish population of men aged ≥ 15 years in the year 2010, according to the Global Cancer Observatory. Source: <https://gco.iarc.fr/overtime/en>.

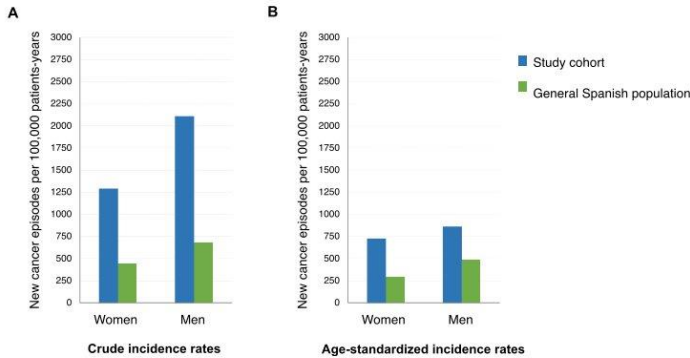


Fig. 2. Crude (panel A) and age-standardized incidence rates (panel B) of newly diagnosed malignancies (all sites, excluding non-melanoma skin cancer) observed in the study cohort and estimated for the general Spanish population according to the Global Cancer Observatory. *Crude and age-standardized incidence rates of cancer (all sites, excluding non-melanoma skin cancer) expected for the general Spanish population of women or men aged ≥ 15 years in the year 2010, according to the Global Cancer Observatory. Source: <https://gco.iarc.fr/overtime/en>. Age-standardized rates were calculated by the direct method, taking the modified world standard population proposed by Doll et al. as a reference. Doll R, Payne P, Waterhouse J. *Cancer incidence in five countries: a technical report*. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 1966. Available in <https://www.springer.com/gp/book/97835400347>.

Table 3 Risk factors for incident cancer (excluding non-melanoma skin cancer) in patients with heart failure: univariate and multivariate competing risks regression.

	Univariate analysis ^a			Multivariate analysis		
	Hazard Ratio	95% CI	P value	Hazard Ratio	95% CI	P value
Age (years)	1.03	1.02–1.04	<0.01	1.04	1.03–1.05	<0.01
Female gender	0.68	0.46–1.01	0.05	–	–	–
History of smoking	1.45	1.04–2.03	0.03	1.69	1.19–2.38	<0.01
Coronary artery disease	1.31	0.95–1.79	0.09	–	–	–
Chronic obstructive pulmonary disease	1.71	1.12–2.61	0.01	–	–	–
Angiotensin enzyme converter inhibitor use	1.40	1.00–1.95	0.05	1.56	1.11–2.19	0.01

CI, 95% Confidence Interval

^a Variables explored in univariate analyses: Age, gender, previous history of malignancy (other than non-melanoma skin cancer), history of smoking, history of alcohol abuse, diabetes mellitus, body mass index, hypertension, dyslipidaemia, coronary artery disease, chronic obstructive pulmonary disease, chronic renal failure (glomerular filtration rate < 60 ml/min), anemia, NYHA class III or IV (vs. I or II), serum NTproBNP, left ventricular ejection fraction, angiotensin converter enzyme inhibitor use, angiotensin 2 receptor blocker use, sacubitril-valsartan use, beta-blocker use, mineralocorticoid receptor antagonist use, ivabradine use, digoxin use. The clinical variables shown in the Table 3 are only those that showed a univariate association with the risk of malignancies with a p-value < 0.10 . Univariate coefficients of all explored baseline variables are shown in Supplementary Table 2.

CI 1.11–2.19; $p = 0.01$) were associated with statistically increased risk of incident malignancies (excluding non-melanoma skin cancer) during long-term follow-up.

3.8. Treatment and outcomes after a new diagnosis of cancer

Treatment of newly diagnosed cancer episodes ($n = 196$) involved surgery in 95 (48.5%) cases, chemotherapy in 44 (22.4%) cases, radiotherapy in 43 (21.9%) cases and hormonotherapy in 16 (13.3%) cases. No specific therapy was delivered in 40 (20.4%) cases of cancer.

Curation or complete remission was achieved after treatment in 108 (55.1%) cancer episodes; subsequent relapses of the disease were observed in 11 (10.2%) of these cases. Curation or complete remission was observed in 77 out of 165 episodes (46.7%) of malignant disease different than non-melanoma skin cancer.

Fig. 3 shows the Kaplan-Meier cumulative estimates of survival following a new diagnosis of cancer in the study population. Overall survival was significantly higher after a new diagnosis of non-melanoma skin cancer as compared to survival following a new diagnosis of other malignant diseases ($p \log \text{rank} < 0.01$).

Estimated cumulative survival rates after a new diagnosis of malignancy (excluding non-melanoma skin cancer) were 56.4% at 1 year, 47% at 3 years and 36.1% at 5 years.

3.9. Prognostic impact of malignancy in heart failure patients

Fig. 4 shows the cumulative estimates of long-term survival after

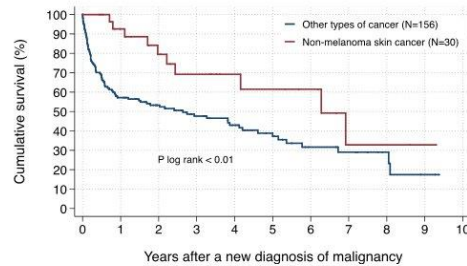


Fig. 3. Kaplan-Meier cumulative estimates of survival after a new diagnosis of non-melanoma skin cancer vs. other types of cancer in patients with heart failure.

study enrolment of patients with a previous history of malignancy (excluded non-melanoma skin cancer) at baseline ($n = 242$), patients with a new diagnosis of malignancy (excluded non-melanoma skin cancer) during follow-up ($n = 132$), and patients with no malignancy ($n = 1535$).

In multivariable Cox's regression, both a previous history of malignancy (adjusted HR = 1.34; 95% CI 1.07–1.69; $p = 0.01$), as well as the diagnosis of a new malignant disease during follow-up (adjusted HR = 6.19, 95% CI 3.1–10.3; < 0.01) were associated with statistically

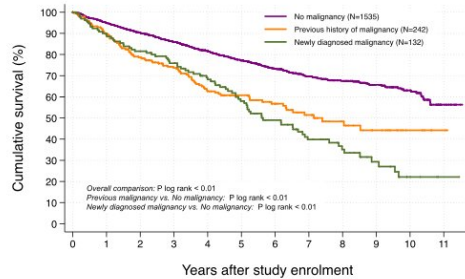


Fig. 4. Kaplan-Meier cumulative estimates of survival from baseline in patients with heart failure and a history of pre-existing malignancy, newly diagnosed malignancies during follow-up or no malignancy. The definition of malignancy excluded non-melanoma skin cancer.

significant higher risk of death from any cause, as compared with the absence of malignancy. Newly diagnosed malignancy was treated as a time-varying co-variable in survival analyses.

3.10. Cancer-related mortality in heart failure patients

Over long-term follow-up, 536 deaths were registered in the study population, whose specific causes are presented in Supplemental Table 3. Globally, 74 (13.8%) deaths were directly attributable to cancer –22 patients with a previous history of malignancy at baseline and 52 patients with newly diagnosed malignancies during follow-up–.

Table 4 shows the crude and age-standardized incidence rates of cancer-related mortality observed in the study population, as well as those expected for the general Spanish population aged ≥ 15 years according to the Global Cancer Observatory.

Observed crude incidence rates of cancer-related mortality were higher than expected, both in women (observed = 782.8 (95% CI 439.7–1129.5) deaths per 100,000 patients-years; expected = 192.9 deaths per 100,000 patients-years; $p < 0.01$; crude risk ratio = 4.06) and in men (observed = 894.7 (95% CI 660.3–1125.9) deaths per 100,000 patients-years; expected = 325.9 deaths per 100,000 patients-years; $p < 0.01$; crude risk ratio = 2.74) (Fig. 5).

Table 4

Incidence rate of cancer-related mortality in the study population, as compared to those estimated for the general Spanish population. Incidence rates of cancer-related mortality are expressed in deaths due to cancer per 100,000 patients-years

	Women Patients	Cancer-related deaths	Crude cancer-related mortality (95% CI)	Crude cancer-related mortality General Spanish population*	P value	Men Patients	Cancer-related deaths	Crude cancer-related mortality (95% CI)	Crude cancer-related mortality General Spanish population**	P value
15–49 years	69	0	0	23.9	–	185	1	84.7 (2.1–471.7)	20.0	0.12
50–59 years	113	3	513.8 (105.9–1501.5)	150.3	0.02	339	11	612.6 (250.6–974.6)	267.9	<0.01
60–69 years	156	5	669.2 (82.6–1255.7)	258.2	0.03	446	21	1050.2 (601–1499.4)	626.6	0.02
70–79 years	156	10	1408.2 (535.4–2281.1)	519.8	<0.01	307	19	1719.3 (946.2–2492.4)	1273.4	0.19
≥80 years	43	2	1443 (174.7–5212.6)	1052.3	0.65	95	4	1568 (31.4–3104.6)	2363.5	0.41
All	537	20	782.8 (439.7–1125.9)	192.9	<0.01	1372	56	894.7 (660.3–1129)	325.9	<0.01

CI, Confidence Interval

* Crude incidence of cancer-related mortality expected for the general Spanish population of women aged ≥15 years in the year 2010, according to the Global Cancer Observatory. Source: <https://gco.iarc.fr/overtime/en>.

** Crude incidence of cancer-related mortality expected for the general Spanish population of men aged ≥15 years in the year 2010, according to the Global Cancer Observatory. Source: <https://gco.iarc.fr/overtime/en>.

Observed age-standardized incidence rates of cancer-related mortality were 344.1 (95% CI 202.1–1675) deaths per 100,000 patients-years in men and 217.0 (95% CI 32.8–3949.3) deaths per 100,000 patients-years in women. Meanwhile, expected age-standardized rates of cancer-related mortality were 201.4 deaths per 100,000 patients-years in men (age-standardized risk ratio = 1.71) and 96.2 deaths per 100,000 patients-years in women (age-standardized risk ratio = 2.26) (Fig. 5).

4. Discussion

In this research, we reviewed all previous and new diagnoses of cancer in a large single-center Spanish cohort of patients with HF who were referred to a dedicated HF clinic and followed in the long term. The most important finding of the study was an increased incidence of malignancy and cancer-related mortality in our cohort of HF patients as compared to those expected in the general Spanish population, according to the estimations published by the Global Cancer Observatory. Both a history of pre-existing malignancy and, more markedly, the development of newly diagnosed malignancies during follow-up, had a negative impact in the long-term survival of HF patients.

Some previous epidemiological evidence supports the hypothesis that HF might be a risk factor for developing malignant disease. In their case-control study conducted in Olmsted County, Minnesota (United States), Hasin et al. [4] observed an increased incidence of newly diagnosed cancer among community patients with HF, as compared to matched controls. These authors confirmed their initial findings in a subsequent cohort-based study that focused on patients with acute myocardial infarction with or without coexistent HF [5]. More recently, Kwak S et al. [8] observed a 1.6-fold increased risk of incident cancer in Korean patients with HF, as compared to matched controls. Similar results were found in retrospective cohort study conducted in 1274 general practices in Germany [9], in a multi-institutional Danish cohort study that involved 26 specialized HF clinics [6] and in a community-based study in the region of Puglia, Italy [15]. However, another Danish nationwide study suggested that the association between HF and the risk of incident cancer might be explained by associated co-morbidities and medications, rather than being independent [16].

The major strength of our study is the methodology used to collect and confirm cancer diagnoses in HF patients, which was based on a case-by-case review by an expert clinician of the individual medical records of every patient with HF enrolled in our prospective cohort. In previous

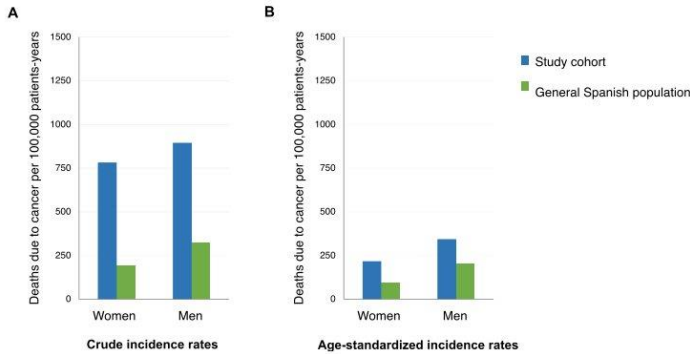


Fig. 5. Crude (panel A) and age-standardized (panel B) incidence rates of cancer related mortality observed in the study cohort and estimated for the general Spanish population according to the Global Cancer Observatory. *Crude and age-standardized incidence rates of cancer-related death expected for the general Spanish population of women or men aged ≥ 15 years in the year 2010, according to the Global Cancer Observatory. Source: <https://gco.iarc.fr/overtime/en>. Age-standardized rates were calculated by the direct method, taking the modified world standard population proposed by Doll et al. as a reference. Doll R, Payne P, Waterhouse J. *Cancer incidence in five countries: a technical report*. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 1966. Available in <https://www.springer.com/gp/book/97835400347>.

studies, cancer diagnoses were mainly collected from pre-existing population-based clinical registries [4,5] or administrative databases [6,8,9,15,16] (Supplemental Table 4).

Heart failure and cancer share common risk factors like smoking, alcohol consumption, obesity, inactivity, or dietary habits. However, there is also a biological rationale that suggest that chronic HF itself induces several pathophysiological changes that may favour the development of malignant diseases. Increased sympathetic activity [17], renin-angiotensin-aldosterone system activation [18], chronic inflammation and increased oxidative stress are well-known components of the pathophysiology of chronic HF, which have been related with an increased risk of malignancy [19–24].

Our multivariable competing-risk analyses identified three baseline clinical variables associated independently with a higher risk of newly diagnosed cancer. Not surprisingly, the risk of malignancy was higher in patients with a history of smoking, as well as in older subjects. However, the excess incidence of cancer observed in patients with HF as compared with the general population was more evident in the youngest strata of age, while the incidence of cancer of elderly patients with HF tended to be comparable to the one estimated for the general population of similar age and gender. Therefore, this finding suggests that the impact of HF as a risk factor for malignancy might be more important in younger than in older individuals, in the line of what has been observed by other authors [4,15].

In our cohort, patients who received ACE inhibitors showed an increased incidence of malignancies in the long-term, a statistical association that persisted even after multivariable adjustments. This is an intriguing finding, as previous literature in this topic is conflicting. In one multi-center cohort-based study [6], the prescription of ACE inhibitors was associated with an increased incidence of cancer of any type in patients with HF; other studies suggested that ACE inhibitors might be associated more specifically with a higher risk of lung cancer, because of a chronic local increase of bradykinin levels in the lung tissue [25–28]. However, one meta-analysis of randomized controlled trials [29] and another one of observational studies [30] did not demonstrate any significant impact of ACE inhibitors on the global risk of malignancy, and a recent systematic review specifically found no association between the use of these drugs and the incidence of lung cancer [31]. Moreover, the prescription of ACE inhibitors in patients with a previous diagnosis of cancer does not increase the risk of progression of the malignant disease [32]. The discrepancy of the results reported by different studies probably reflects the presence of significant statistical bias derived from competing risks and confounding factors. Therefore, until now there is no consistent evidence to affirm that ACE inhibitors are pro-cancerous drugs.

In our cohort, both a previous history of malignancy at baseline and

the development of incident malignancies during follow-up were associated with reduced survival in patients with HF. Prognosis was especially ominous for patients who developed cancer during follow-up, with 1-year mortality rates after the diagnosis of the neoplasm that exceed 40%. Previous literature shows that comorbid cancer is associated with impaired prognosis in patients with HF [33,34]; and viceversa, that comorbid HF is associated with worse outcomes in patients with cancer [35]. Clinical management of patients who suffer from both HF and cancer is challenging [2]. Optimal oncologic therapy may be limited by the probability of cardiac toxicity, that may impair the clinical course of HF. Concurrent HF is associated with increased surgical risk and may prevent some patients with cancer to be offered an invasive therapeutic management of their disease. In the other hand, patients with cancer and HF are usually frail, so HF medications may be more difficult to be tolerated and up titrated. Finally, the presence of cancer may reduce the chance of patients with HF to be eligible for invasive cardiovascular therapies like implantable devices or heart transplantation.

The present study has a few limitations. First, as an observational one, it may be affected by inherent selection, information, and confusion bias. Second, given the single-center scope of the investigation, the external validity of our conclusions is not ensured. Third, the study lacks a control group of patients without HF to make a direct comparison of the incidence of cancer during follow-up; instead of this, we decided to make an indirect comparison with the incidence of cancer estimated for the Spanish general population by the Global Observatory of Cancer. Fourth, our analysis is based in a clinical registry of real-world practice; so, the diagnosis and management of the cases of cancer was led to the discretion of the attending physicians, rather than driven by a pre-specified protocol. Finally, we cannot exclude the presence of a surveillance bias derived from the close clinical follow-up of the study cohort, which was managed in a single specialized HF unit.

In conclusion, the observed incidence of newly diagnosed malignancies in our single-center cohort of patients with HF was higher than the one expected for the general Spanish population, both in women and in men; moreover, observed cancer-related mortality was also higher than expected. Increasing age, a history of smoking and the prescription of ACE inhibitors at baseline were independently associated with an increased risk of malignancies during follow-up. The outcomes of HF patients who developed malignancies were poor. Further research is needed to elucidate the complex mechanisms underlying the pathophysiological relation between HF and cancer to improve the challenging clinical management of these high-risk individuals.

Funding

The research group that conducted the present study receives regular

M. Sagastagoitia-Fornie et al.

European Journal of Internal Medicine 105 (2022) 89–96

financial supply from the Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Spanish Ministry of Science and Innovation, Government of Spain.

Declaration of Competing Interest

There are no conflicts of interest regarding this publication.

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.ejim.2022.09.008.

References

[1] Kochanek KD, Murphy SL, Xu J, Arias E. Deaths: final Data for 2017. *Natl Vital Stat Rep* 2019;68(9):1-77.

[2] Ameri P, Canepa M, Anker MS, et al. Cancer diagnosis in patients with heart failure: epidemiology, clinical implications and gaps in knowledge. *Eur J Heart Fail* 2018;20:879-87.

[3] Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:2768-801.

[4] Hasin T, Gerber Y, McNallan SM, et al. Patients with heart failure have an increased risk of incident cancer. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:881-6.

[5] Hasin T, Gerber Y, Weston SA, et al. Heart failure after myocardial infarction is associated with increased risk of cancer. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:265-71.

[6] Banke A, Schou M, Videbæk L, et al. Incidence of cancer in patients with chronic heart failure: a long-term follow-up study. *Eur J Heart Fail* 2016;18:260-6.

[7] Sakamoto M, Hasegawa T, Asakura M, et al. Does the pathophysiology of heart failure prime the incidence of cancer? *Hypertens Res* 2017;40:831-6.

[8] Kwak S, Kwon S, Lee S-Y, et al. Differential risk of incident cancer in patients with heart failure: a nationwide population-based cohort study. *J Cardiol* 2021;77:231-8.

[9] Roderburg C, Loosen SH, Jahn JK, et al. Heart failure is associated with an increased incidence of cancer diagnoses. *ESC Heart Fail* 2021;8:3628-33.

[10] Tini G, Bertero E, Signori A, et al. Cancer mortality in trials of heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2020;9(18):e016309.

[11] Pardo-Martínez P, Barge-Caballero E, Bouzas-Mosquera A, et al. Real world comparison of spironolactone and eplerenone in patients with heart failure. *Eur J Int Med* 2022;97:86-94.

[12] Barge-Caballero E, Barge-Caballero G, Couto-Mallón D, et al. Comparison of predicted and observed mortality in patients with heart failure treated at a specialized unit. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2020;73:652-9.

[13] Barge-Caballero E, Montero-Fole B, Barge-Caballero G, et al. Clinical profile and causes of death according to ejection fraction in patients with heart failure cared for in a specialized Cardiology unit. *Rev Clin Esp (Barc)* 2022;222:152-60.

[14] Doll R, Payne P, Waterhouse J. *Cancer incidence in five countries: a technical report*. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 1966. Available in, <https://www.springer.com/gp/book/9783540034759>.

[15] Bertero E, Robusto F, Rullli E, et al. Cancer incidence and mortality according to pre-existing heart failure in a community-based cohort. *JACC CardioOncol* 2022;4:98-109.

[16] Schwartz B, Schou M, Gislason GH, Kober L, Torp-Pedersen C, Andersson C. Prevalence and incidence of various cancer subtypes in patients with heart failure vs matched controls. *Int J Cardiol* 2020;316:209-13.

[17] Cole SW, Nagaraja AS, Lutgendorf SK, Green PA, Sood AK. Sympathetic nervous system regulation of the tumour microenvironment. *Nat Rev Cancer* 2015;15:563-72.

[18] George AJ, Thomas WG, Hannan RD. The renin-angiotensin system and cancer: old dog, new tricks. *Nat Rev Cancer* 2010;10:745-59.

[19] Bertero E, Canepa M, Maaack C, Ameri P. Linking Heart Failure to Cancer. *Circulation* 2018;138:735-42.

[20] Meijers WC, Maglione M, Bakker SJL, et al. Heart failure stimulates tumor growth by circulating factors. *Circulation* 2018;138:678-91.

[21] Meijers WC, de Boer RA. Common risk factors for heart failure and cancer. *Cardiovasc Res* 2019;115:844-53.

[22] De Boer RA, Meijers WC, van der Meer P, van Veldhuisen DJ. Cancer and heart disease: associations and relations. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1515-25.

[23] De Boer RA, Hulot JS, Tocchetti CG, et al. Common mechanistic pathways in cancer and heart failure. A scientific roadmap on behalf of the Translational Research Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2020;22:2272-89.

[24] Cuomo A, Pirozzi F, Attanasio U, et al. Cancer risk in the heart failure population: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Curr Oncol Rep* 2020;23:7.

[25] Hicks B, Filion K, Yin H, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and risk of lung cancer: population based cohort study. *BMJ* 2018;363:k4209.

[26] Kristensen K, Hicks B, Azolay L, et al. Use of ACE inhibitors and risk of lung cancer: a nationwide nested case-control study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2021;14(1):e006687.

[27] Lin SY, Lin CL, Lin CC, et al. Association between angiotensin-converting enzyme inhibitors and lung cancer: a nationwide, population-based, propensity score-matched cohort study. *Cancers (Basel)* 2020;12(3):747.

[28] Anderson J, Knowlton K, Muhlestein J, et al. Evaluation of Treatment with Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and the Risk of Lung Cancer: eRACER-An Observational Cohort Study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2021;26:321-7.

[29] Sipahi I, Chou J, Mishra P, Debanne SM, Simon DI, Fang JC. Meta-analysis of randomized controlled trials on effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on cancer risk. *Am J Cardiol* 2011;108:294-301.

[30] Yoon C, Yang HS, Jeon I, Chang Y, Park SM. Use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors or angiotensin-receptor blockers and cancer risk: a meta-analysis of observational studies. *Can Med Assoc J* 2011;183:e1073-84.

[31] Batais M, Almigbal T, Alotaibi K, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(17):e25714.

[32] Cardwell CR, Mc Menamin ÚC, Hicks BM, Hughes C, Cantwell MM, Murray LJ. Drugs affecting the renin-angiotensin system and survival from cancer: a population based study of breast, colorectal and prostate cancer patient cohorts. *BMC Med* 2014;12:28.

[33] Ameri P, Canepa M, Luigi Nicolosi G, et al. Cancer in chronic heart failure patients in the GISSI-HF trial. *Eur J Clin Invest* 2020;50(9):e13273.

[34] Mendez-Bailon M, Lorenzo-Villaalba N, Romero-Correa M, et al. Cancer impacts prognosis on mortality in patients with acute heart failure: analysis of the EPICHER study. *J Clin Med* 2022;11:571.

[35] Tuzovic M, Yang E, Sevag Packard R, et al. National outcomes in hospitalized patients with cancer and comorbid heart failure. *J Card Fail* 2019;25:516-21.

ANEXO 2

APLICACIÓN INFORMÁTICA SIMON-IC®

La aplicación informática SiMON-IC® es un gestor de datos sanitarios desarrollado por el Servicio de Informática del CHUAC con fines asistenciales y para la explotación de información clínica. Se ha adaptado una variante de dicha aplicación específicamente a las necesidades de seguimiento y monitorización de los pacientes de la consulta de IC avanzada del Servicio de Cardiología.

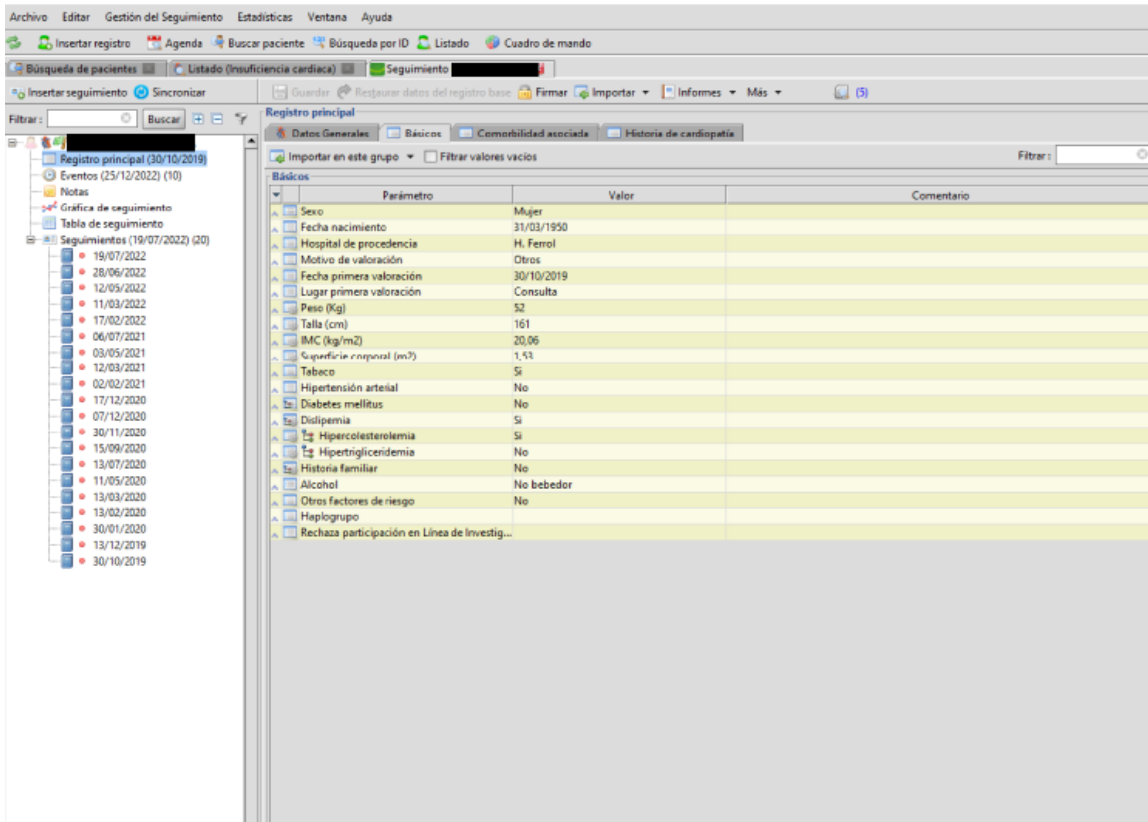
Esta aplicación comparte información con el gestor de historias clínicas de la Estructura de Xestión Integrada del Área Sanitaria de A Coruña. Gracias a ello, se han obtenido la mayor parte de los datos analizados en esta Tesis Doctoral.

A continuación, se muestran algunas de las pantallas de la aplicación informática SiMON-IC® a modo de ejemplo (Figura 25, Figura 26).

Figura 25. Aplicación SiMON-IC®: menú de acceso.



Figura 26. Aplicación SiMON-IC®: registro principal de un paciente.



APLICACIÓN INFORMÁTICA IANUS®

Es la plataforma de integración de sistemas y registro de información clínica diseñado y desarrollado por Indra con el objetivo de dotar al Servicio Gallego de Salud de una historia clínica electrónica única que incluya todos los niveles asistenciales, desde Atención Primaria hasta los hospitales de tercer nivel.

Los datos necesarios para la elaboración de esta Tesis doctoral no registrados en la aplicación informática SIMON-IC® han sido obtenidos mediante la revisión de las historias clínicas electrónicas en IANUS®, resultado de especial utilidad en el caso de aquellos pacientes correspondientes a otras áreas sanitarias gallegas diferentes a la del CHUAC.

A continuación, se presenta la pantalla de inicio de la aplicación IANUS, así como el menú principal de la historia clínica de un paciente (Figura 27, Figura 28).

Figura 27. Aplicación informática IANUS®: menú de acceso.



Figura 28. Aplicación informática IANUS®: menú principal del paciente.

IANUS - Windows Internet Explorer proporcionado por C.H.U. A Coruña

SERVIZO GALEGO de SAÚDE XUNTA DE GALICIA CONSILLERÍA DE SAÚDE

Paciente: [Redacted] (C.R. UNIVERSITARIO A CORUÑA)

Episodios Visualizar

Consultar DIP en Registro Nacional

Antecedentes

- Alergias e Reaccións Adversas
- Personales
- Familiares
- Socio-Laborales
- Neonatais.

Vacinas

- Primaria

Especializada

- Hospitalizacións
 - HOS: 21/09/2007 - CAR
 - HOS: 14/07/2007 - HCA
- Consultas externas
- Outros Estudos
 - Laboratorio
 - Informes

C.H. XERAL-CALDE

- Hospitalizacións
- Urgencias
- Consultas externas
- Outros Estudos

Peso: 0.000 Kg Talla: 0.000 cm S.C.: 0.000 m² F.Sistólica: 0

Solicitada por: CARDIOLOXIA CONSULTAS HUAC Fecha Realización: 02/09/2008

Diagnóstico Clínico: IAM ANT, DAI

ECCARDIOGRAMA

VENTRÍCULO IZQUIERDO

DD: 4.580 cm	DS: 3.160 cm	FE: 58.800 %	ACTO: 31.004 %
TIVD: 1.060 cm	TIVSIS: cm		
PPD: 0.810 cm	PPS: cm		

V.AC: c/s/g

MVI (masa VI): 180.877 (Normal: F menor 194 grs; H menor 194 grs)

IMVI (Índice masa VI): (Normal: F menor 150 mg/m²; H menor 120 mg/m²)

EMT (Estrés M. teletrotóico): (Normal: 64.9 +/- 19.5)

ECT (Estrés cu. teletrotóico): (Normal: 115 +/- 19.5)

AURÍCULA IZQUIERDA: 4.320 cm

RAIZ AÓRTICA: 3.900 cm

PERICARDIO:

MITRAL	GDGM (Grd. inst. máx): mmHg	GDGM (Gradiente medio): mmHg
	AM (Área mitral): cm ²	IRM (Índ. regurg.): %
AÓRTICO	GDMA (Grd. inst. máx): 5.290 mmHg	GRM (Gradiente medio): mmHg
	AVA (Área valvular): cm ²	IRA (Índ. regurg.): %
PULMONAR	GDMP (Grd. inst. máx): mmHg	GRM (Gradiente medio): mmHg
TRICÚSPIDE	GDMP (Grd. inst. máx): mmHg	IRT (Índ. regurg.): %
	AT (Área tric.): cm ²	
	PSAP (pr. a: A. pulm): mmHg	

DOPPLER

COMENTARIOS

VIÑO DILATADO CON HIPOCINESIA ANTEROAPICAL, SEPTOAPICAL E INFEROAPICAL Y FUNCION SISTOLICA CONSERVADA. AL LIGERAMENTE DILATADA. VD DE TA-MAÑO Y FUNCION SISTOLICA NORMALES VALVULAS DE ASPECTO Y FUNCION NORMALES NO DERREAME.

CONCLUSIONES

SE VISUALIZA CABLE DE DAI EN CAVIDADES DERECHAS.

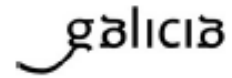
04/11/2005 09/11/2010

Inicio de confianza

ANEXO 3

ANEXO 3

En el presente anexo se adjunta el dictamen favorable del Comité de Ética de la investigación con medicamentos de Galicia (CEIm-G).



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE A CORUÑA - FERROL

Natalia Cal Purriños, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación de A Coruña-Ferrol

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 20/12/21 el estudio:

Título: Incidencia, Pronóstico y Factores de riesgo asociados con las Neoplasias en los pacientes con Insuficiencia Cardíaca Avanzada

Versión:

Promotor/a: Eduardo Barge Caballero

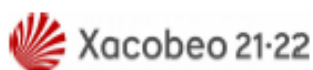
Investigador/a: Marta Sagastagoitia Fornie

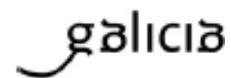
Código de Registro: 2021/516

Y que este Comité, tomando en consideración la pertinencia del estudio, el conocimiento disponible, los requisitos éticos, metodológicos y legales exigibles a los estudios de investigación con seres humanos, sus muestras o registro y los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité, emite un dictamen FAVORABLE para la realización del citado estudio.

NOTA*: Es necesario que modifique la referencia a la LO 15/1999, dado que está derogada por el Reglamento General de Protección de Datos y la LO 3/2018, que es la normativa actualmente vigente en materia de protección de datos, y, por lo tanto, es la que ha de hacerse constar.

Documento assinado digitalmente por:
Natalia Cal Purriños [35/12/2021 13:13]
<https://sede.xunta.gal/cve?dce=SADC-E454-B04H-CF4C-TRPN-75CQ-PJ3B-Z164-0866-3970-73>





Y HACE CONSTAR QUE:

1. El Comité Territorial de Ética de la Investigación de A Coruña-Ferrol cumple los requisitos legales vigentes

2. La composición actual del Comité Territorial de Ética de la Investigación de A Coruña-Ferrol es:

Carmen Mella Pérez (Presidenta). Médica especialista en Medicina Interna. Área de Gestión Integrada Ferrol.

Angel Lopez-Silvarrey Varela. (Vicepresidente). Médico especialista en Pediatría. Área de Gestión Integrada A Coruña.

Natalia Cal Purriños. (Secretaria). Licenciada en Derecho. Fundación "Profesor Novoa Santos". A Coruña.

Sonia Pértega Díaz. (Vicesecretaria). Matemática. Área de Gestión Integrada A Coruña.

Juana M^ª Cruz del Río. Trabajadora social. Consellería de Sanidad.

María Ángeles Freire Fojo. Farmacéutica. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Área de Gestión Integrada Ferrol.

Portal González Lorenzo. Médica especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Área de Gestión Integrada Ferrol.

Isaac Martínez Bendayán. Médico especialista en Cardiología. Área de Gestión Integrada A Coruña.

Alejandro Pazos Sierra. Médico. Universidad de A Coruña.

Gonzalo Peña Pérez. Médico especialista en Cardiología. Hospital de San Rafael. A Coruña.

Carlos Rodríguez Moreno. Médico especialista en Farmacología Clínica. Área de Gestión Integrada Santiago.

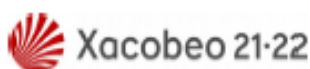
José M^ª Rumbo Prieto. Diplomado en Enfermería. Área de Gestión Integrada Ferrol.

Para que conste donde proceda, y a petición de quien corresponda, en A Coruña.

La Secretaria del Comité Territorial de Ética de la Investigación de A Coruña – Ferrol,

Natalia Cal Purriños

Documento asinado dixitalmente por:
Natalia Cal Purriños (39712/2021, 13113)
<https://sede.xunta.gal/cve/index.html?codigo=5400&codigo=8034&codigo=0440-18181-7100-0130-2164-0866-3970-73>



ANEXO 4

ANEXO 4

Los pacientes incluidos en este trabajo pertenecen a la línea de investigación en Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco del Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña, que dirige la Dra. María G. Crespo Leiro, que cuenta con una colección de muestras y datos dada de alta en el Registro Nacional de Biobancos, Sección de Colecciones con el código de registro C: 0000419.

Todos los pacientes incluidos en esta línea de investigación firmaron el consentimiento informado que se presenta a continuación, para el uso de su información clínica con fines de investigación.



DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARTICIPANTE EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

TÍTULO: COLECCIÓN DE MUESTRAS Y DATOS PARA EL DESARROLLO DE LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN EN INSUFICIENCIA CARDÍACA AVANZADA Y TRASPLANTE CARDÍACO

IDENTIDAD RESPONSABLE: DRA. MARÍA GENEROSA CRESPO LEIRO

SERVICIO MÉDICO: UNIDAD DE INSUFICIENCIA CARDÍACA AVANZADA Y TRASPLANTE CARDÍACO. SERVICIO DE CARDIOLOGÍA.
CENTRO: XERENCIA XESTIÓN INTEGRADA A CORUÑA (XXIAC). INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA A CORUÑA (INIBIC).
SERVIZO GALEGO DE SAUDE (SERGAS).

FINALIDAD DE LA PARTICIPACIÓN.-

Le invitamos a colaborar en la Línea de Investigación en Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco (ICA y TC).

Las muestras e información clínica obtenidas para el diagnóstico o control de las enfermedades una vez empleadas con esta finalidad, resultan también útiles y necesarias para ser utilizadas en investigación. De hecho, muchos de los avances científicos obtenidos en los últimos años en medicina son fruto de este tipo de estudios.

Toda investigación biomédica requiere recoger datos y muestras biológicas de personas afectadas por la patología a estudiar y de personas no afectadas por dicha enfermedad, para analizarlas y obtener conclusiones para conocer mejor y avanzar en el diagnóstico y/o tratamiento de las enfermedades que se van a investigar.

El objetivo principal de esta Línea de investigación es poder utilizar estas muestras en los distintos proyectos de investigación en los que participe el responsable de la misma, el Dra. María Generosa Crespo Leiro y cualquier otro personal adscrito o colaborador del Grupo de Investigación del Servicio de Cardiología del CHUAC - XXIAC y/o del INIBIC; siempre y cuando, dichos estudios se enmarquen en el análisis de las patologías cardíacas en general, y particularmente en la insuficiencia cardíaca y el trasplante cardíaco.

La finalidad principal de esta línea de investigación es progresar en el conocimiento de la patología a estudiar y en su prevención, diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

Debe saber que la realización de los proyectos de investigación en los que se utilicen las muestras y los datos, será previamente autorizada por el Comité de Ética competente.

Toda la información que le facilitamos en este documento y la actividad del Grupo de investigación y el Biobanco están reguladas por el Reglamento General de Protección de datos (Reg. UE 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016) y la normativa española en materia de protección de datos, sanidad e investigación biomédica vigente.

Su participación es totalmente voluntaria. Si firma el consentimiento informado, confirmará que desea participar. Puede negarse a participar o retirar su consentimiento en cualquier momento posterior a la firma sin tener que explicar los motivos. Su no-participación o retirada posterior del consentimiento no afectará en modo alguno a su atención sanitaria presente o futura. Antes de firmar el consentimiento puede preguntarnos cualquier duda que le surja o consultar con terceras personas.

MUESTRAS BIOLÓGICAS E INFORMACIÓN ASOCIADA. RIESGOS.-

MUESTRAS BIOLÓGICAS (Sangre, Líquidos Biológicos, Tejidos) que se le han obtenido durante su atención sanitaria en este centro hospitalario y que ya no es necesario utilizarlas para la finalidad por la que se obtuvieron.

El responsable guardará y dispondrá de estas muestras sobrantes para realizar los estudios de investigación biomédica. Las muestras y la información asociada a las mismas se almacenarán en las áreas establecidas para tal fin, dentro de las instalaciones de la Xerencia Xestión Integrada A Coruña, bajo la responsabilidad de la Dra. María Generosa Crespo Leiro.

Es muy importante subrayar que, para la obtención de las muestras, no se le someterá a ninguna prueba ni riesgo adicional a los que se deriven de su adecuada atención médica.

La donación de estas muestras no impedirá que usted o su familia puedan usarlas, cuando sea necesario por motivos de salud, siempre que estén disponibles y no hayan sido anonimadas.



INFORMACIÓN CLÍNICA que, junto con los resultados de los estudios realizados en las muestras, nos permita extraer conclusiones útiles para el manejo de las enfermedades. Para el buen desarrollo de los estudios de investigación, es necesario obtener datos clínicos relativos al donante de las muestras, por lo que necesitaremos acceder a su historia clínica para recabar la información que será utilizada junto a la muestra. *(Más información en el apartado de Confidencialidad)*

En caso de ser necesaria alguna información o muestra adicional, y siempre que usted nos lo autorice en la hoja de consentimiento, la institución sanitaria se podría poner en contacto con usted para solicitarle nuevamente su colaboración.

CONDICIONES DE LA PARTICIPACIÓN.-

La donación y utilización de muestras biológicas humanas será gratuita, por lo que usted no obtendrá ni ahora ni en el futuro ningún beneficio económico por la misma. Usted renuncia a cualquier derecho de naturaleza económica, patrimonial o potestativa sobre los resultados o potenciales beneficios económicos que puedan derivarse de las investigaciones que se realicen con la muestra y datos que cede.

Tampoco obtendrá ningún otro beneficio directo para su salud como resultado de su donación. Sin embargo, los conocimientos obtenidos gracias a los estudios llevados a cabo a partir de su muestra y de muchas otras pueden ayudar al avance médico y, por ello, a otras personas.

La titularidad de los resultados de la investigación corresponderá al investigador y a la Institución donde se realice.

CONFIDENCIALIDAD.-

Toda la información referida a usted será considerada confidencial y tratada en base a las indicaciones establecidas en la normativa indicada al inicio de este documento. Tal información sólo estará disponible para el personal autorizado, el cual tiene el deber legal de guardar secreto. Sus muestras y sus datos clínicos asociados a las mismas, pasarán a formar parte del registro de actividades del Servizo Galego de Saúde - SERGAS.

Para garantizar la confidencialidad de su identidad (asegurar que la información de su muestra no se relaciona con su identidad), su muestra sólo irá identificada, desde su entrada en la investigación, con un código, lo que se denomina seudonimización. Sólo este código, y nunca su identidad aparecerá en el material con el que se trabaje. La relación entre su código y su identidad, quedará custodiada por el personal autorizado, en una base de datos que cumple todos los requisitos legales exigidos. De esta manera podemos asegurar que cualquier información que se obtenga a partir de las investigaciones con sus muestras y datos, permanezca confidencial pero pueda ser asociada a su identidad, por si fuera información de interés clínico. La cesión de las muestras y los datos asociados a las mismas, a los investigadores colaboradores con nuestras investigaciones, se realizará de manera codificada (seudonimizada: se mantendrá por el investigador responsable en este centro el vínculo que relaciona su identidad con la muestra cedida). A todos ellos se les exigirá que nos garanticen que trabajarán con el mismo nivel de protección de datos exigido por la normativa española.

Por otro lado, es posible que los resultados de las investigaciones sean publicados en la literatura científica, pero entendiendo estos resultados como los obtenidos de la totalidad de las muestras, no los resultados individuales. Si este fuera el caso, su identidad permanecerá completamente confidencial y nunca formará parte de ninguna publicación.

Con su aceptación a participar con la Línea de Investigación en Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco, usted accede a que esta información pueda ser transferida en las mencionadas condiciones. Usted puede no autorizarnos a realizar las cesiones aquí indicadas, indicando su decisión en el apartado correspondiente de la hoja del consentimiento informado.

La normativa que regula el tratamiento de datos de personas, le otorga el derecho a acceder a sus datos, oponerse, corregirlos, cancelarlos, limitar su tratamiento, restringir o solicitar la supresión de los mismos. También puede solicitar una copia de éstos o que ésta sea remitida a un tercero (derecho de portabilidad).

Para ejercer estos derechos puede ud. dirigirse al Delegado de Protección de Datos del centro a través del correo electrónico: Delegado.proteccion.datos@sergas.es o al investigador principal responsable de la línea de investigación de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco, D^a. María Generosa Crespo Leiro dirigiendo su solicitud por escrito junto a una copia de su DNI (con el fin de garantizar que el ejercicio de estos derechos es realizado por la persona autorizada para ello) a:



SERVIZO
GALEGO
de SAÚDE | Xerencia Xestión Integrada
de A Coruña



- ENTREGA EN PERSONA, en la Unidad de ICA y TC, del Servicio de Cardiología de la XXIAC, a la atención de la D^a. María Generosa Crespo Leiro.
- CORREO POSTAL: D^a. María Generosa Crespo Leiro. Unidad de ICA y TC. Servicio de Cardiología. Planta Baja Hospital Universitario A Coruña. Xerencia Xestión Integrada A Coruña.
- CORREO ELECTRÓNICO: marisa.crespo.leiro@sergas.es

Si usted decide **REVOCAR SU CONSENTIMIENTO**, deberá hacernos llegar, de cualquiera de las maneras descritas anteriormente, a la atención de la responsable de esta investigación D^a. María Generosa Crespo Leiro, la hoja de revocación totalmente cubierta y firmada que aparece al final de este documento. Usted debe saber que la revocación tendrá efectos a partir del momento en que se formalice y no afectará a los datos resultantes de las investigaciones que ya se hayan llevado a cabo hasta ese momento.

Así mismo, Ud. tiene derecho a interponer una reclamación ante la Agencia Española de Protección de Datos, cuando considere que alguno de sus derechos no haya sido respetado.

Usted puede contactar con la responsable de la Línea de investigación en Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco, D^a. María Generosa Crespo Leiro, si le surge cualquier duda sobre su participación en esta investigación, en el **Teléfono: 981 17 83 04**. En todo momento se pondrán los medios necesarios para facilitarle la información más adecuada.

RESTRICCIONES DE USO DE LA MUESTRA Y DATOS.-

Usted puede indicarnos si quiere establecer algún tipo de restricción sobre sus muestras y datos, en relación a su posible uso en determinados proyectos de investigación o en cuanto a determinadas cesiones. Para ello dispone de un apartado específico en la hoja de firma del consentimiento informado.

INFORMACIÓN SOBRE RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN.-

La evaluación de los resultados se hará sólo por grupos (por ejemplo, hombres / mujeres, grupos de edad, diagnósticos, etc.) y no de forma individual. Debe comprender que los resultados de valor que se pudieran obtener provendrían del estudio de múltiples muestras, y en ningún caso de la suya exclusivamente.

Las implicaciones médicas de los resultados de las distintas pruebas, si es que los hay, sólo serán conocidas cuando se haya completado la investigación.

El responsable de la investigación tendrá a disposición de los participantes la información sobre los proyectos de investigación en los que se utilicen las muestras y datos.

En determinadas circunstancias el Comité de Ética competente podrá decidir si es necesario contactar con el participante para facilitarle información de manera individualizada.

Las diferentes investigaciones en las que se utilicen sus muestras y datos pueden requerir la realización de estudios de biología celular y genéticos, y a partir de ellos se puede obtener información que puede ser relevante para su salud o la de su familia. En los estudios genéticos se puede descubrir información no buscada, lo que se denominan hallazgos inesperados. Cuando esto se produzca, los resultados obtenidos serán validados y analizados por profesionales para determinar si son fiables en un porcentaje óptimo que aconseje su comunicación a las personas afectadas.

Usted debe saber que tiene derecho a conocer, o no, la información obtenida con el análisis de sus muestras.

En el caso de que usted decida no ser informado, la ley establece que cuando la información obtenida sea necesaria para evitar un grave perjuicio para la salud de sus familiares, un Comité de expertos estudiará el caso y deberá decidir entre la conveniencia o no de informar a los afectados o a sus representantes legales.

DESTINO FINAL DE LA MUESTRA

Cuando así lo determine la persona responsable de la Línea de investigación con la que usted accedió a colaborar con sus muestras y datos, y siempre que no nos indique lo contrario en la hoja de firma del consentimiento informado, las muestras sobrantes junto a los datos asociados serán depositadas en el Biobanco A Coruña.

Los Biobancos son bancos de almacenamiento de muestras de origen humano para su utilización en investigaciones nacionales o internacionales dentro del campo de la biomedicina. Su funcionamiento se centra en gestionar, bajo criterios de seguridad, calidad y eficiencia; la recepción, procesamiento, almacenamiento y posterior cesión de muestras a los investigadores solicitantes, para que utilicen las mismas en sus proyectos de investigación; siempre y cuando, éstos cumplan todos los requisitos éticos y legales exigibles para este tipo de prácticas.



SERVIZO
GALEGO
de SAÚDE | Xerencia Xestión Integrada
A Coruña



El Biobanco guardará y dispondrá de estas muestras sobrantes para realizar los estudios de investigación biomédica. Las muestras y la información asociada a las mismas se almacenarán en las áreas establecidas para tal fin, dentro de las instalaciones de la Xerencia Xestión Integrada A Coruña, bajo la responsabilidad de la Dirección del Biobanco A Coruña.

La cesión de las muestras y los datos asociados a las mismas, a los investigadores solicitantes de las muestras, comunitarios (países miembros de la Unión Europea) o extracomunitarios (no miembros), se efectuará con carácter general de manera anónima o disociada, es decir, sólo se cederá la muestra asociada a datos genéricos, sin que se pueda identificar por medios razonables su identidad. En las investigaciones en las que se considere necesario para el desarrollo de las mismas, a propuesta del investigador responsable y previa autorización del comité de ética competente, podrán enviarse sus muestras seudonimizadas, es decir, codificadas (se mantendrá por el biobanco el vínculo que relaciona su identidad con la muestra cedida). A todos ellos se les exigirá que nos garanticen que trabajarán con el mismo nivel de protección de datos exigido por la normativa española.

El Biobanco A Coruña asume como propio todo lo descrito en los apartados previos de este documento en relación a la confidencialidad, los posibles hallazgos, etc.

El biobanco podrá repercutir únicamente los costes de obtención, procesado y envío de las muestras a los investigadores/instituciones que las soliciten.

BIOBANCO A CORUÑA.

TITULAR DIRECCIÓN CIENTÍFICA: Angel Concha López

TELÉFONO DE CONTACTO: 981 17 64 36 CORREO ELECTRÓNICO: BioBanco.CHUAC@sergas.es

CIERRE DEL BIOBANCO.-

De producirse un eventual cierre del biobanco o revocación de la autorización para su constitución y funcionamiento, la información sobre el destino de las muestras estará a su disposición en la página web del Biobanco y/o Centro Hospitalario <http://www.inibic.es> y en el Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica del Instituto de Salud Carlos III (ISC III), con página web www.isciii.es, con el fin de que pueda manifestar su conformidad o disconformidad con el destino previsto para las muestras.

Muchas gracias por su colaboración.



CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PARTICIPANTE MAYOR DE EDAD

(Espacio para colocar la etiqueta con los datos del donante muestra)

Yo, (Nombre y apellidos del participante manuscritos) he leído la hoja de información y he podido hacer todas las preguntas que he considerado necesarias, y, con la firma de este documento, acepto participar en la Línea de Investigación en Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco con mis muestras y datos para que se utilicen en las condiciones que me han informado y que se concretan en:

- Autorizo a que consulten y obtengan información de mi historia clínica.
- Autorizo el uso y cesión de mis muestras y datos en las condiciones indicadas en la hoja de información.
- Autorizo la cesión de mis muestras y datos fuera de la Unión Europea.
- Autorizo el depósito en el Biobanco A Coruña de mis muestras y datos en las condiciones indicadas en la hoja de información.
- Quiero ser informado de los resultados de las investigaciones que sean de interés para mi salud.
- Acepto que se contacte conmigo cuando sea necesario, a través del siguiente Teléfono / E-mail de contacto:
.....

RESTRICCIONES DE USO (usted puede establecer las restricciones de uso que considere oportunas a continuación).

- NO autorizo a utilizar mis muestras y datos en investigaciones que
- NO autorizo la cesión de mis muestras y datos fuera de la Unión Europea.
- NO autorizo el depósito en el Biobanco A Coruña de mis muestras y datos en las condiciones indicadas en la hoja de información
- NO acepto que contacten conmigo cuando sea necesario.
- NO quiero ser informado de los resultados de las investigaciones que sean de interés para mi salud.

Firma del participante
Identidad del participante:

Firma de la persona que informa
Identidad de la persona que informa:

Firma del testigo
Con mi firma, confirmo el consentimiento verbal del participante a participar en lo aquí indicado.
Identidad del testigo: DNI:
Solo se firmará en aquellos casos en los que el participante no pueda leer y/o escribir y delegue la firma en el testigo.

Firma del representante legal
Identidad representante legal: DNI:
Solo se firmará en aquellos casos en los que el participante esté incapacitado legalmente.

En, a de de
Le agradecemos su desinteresada colaboración con el avance de la ciencia y la medicina.



REVOCAÇÃO DEL CONSENTIMIENTO

Yo, D./Dña: con DNI

Revoco / anulo el consentimiento prestado en fecha:

Y no deseo proseguir la donación voluntaria realizada al (nombre del Centro Sanitario), que doy con esta fecha por finalizada.

SOLICITO ELIMINACIÓN SOLO DE LAS MUESTRAS.

SOLICITO ELIMINACIÓN SOLO DE MIS DATOS PERSONALES.

La muestra quedará anonimizada irreversiblemente y podrá ser utilizada en proyectos de investigación.

SOLICITO ELIMINACIÓN TOTAL DE MIS DATOS Y MUESTRAS.

Firma del participante

Identidad del participante:

Firma de la persona que informa

Identidad de la persona que informa:

Firma del testigo

Con mi firma, confirmo el consentimiento verbal del participante a participar en lo aquí indicado.

Identidad del testigo: DNI:

Solo se firmará en aquellos casos en los que el participante no pueda leer y/o escribir y delegue la firma en el testigo.

Firma del representante legal

Identidad representante legal: DNI:

Solo se firmará en aquellos casos en los que el participante esté incapacitado legalmente.

En, a de de

ANEXO 5

El GLOBOCAN es una plataforma web interactiva desarrollada por el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer que forma parte de la Organización Mundial de la Salud. Su objetivo es presentar estadísticas globales sobre el cáncer, informando acerca del perfil epidemiológico y del impacto de esta enfermedad en todo el mundo. Para ello, sus datos son estimaciones que se actualizan de forma constante gracias a la información obtenida a través de varios proyectos, entre los que destacan los siguientes:

- Sección de Vigilancia del Cáncer
- Incidencia del cáncer en los cinco continentes
- Incidencia Internacional del Cáncer Infantil
- Supervivencia del Cáncer en África, Asia, el Caribe y América Central.

Los datos presentados en el GLOBOCAN son los mejores disponibles para cada país en todo el mundo. Sin embargo, se debe tener cuidado al interpretarlos, reconociendo las limitaciones actuales en la calidad y cobertura de los datos sobre el cáncer, particularmente en los países de ingresos bajos y medianos (161).

Dentro de esta plataforma, existe una herramienta denominada "*cancer over time*" (cáncer con el tiempo) que presenta los datos acerca de la incidencia y mortalidad de distintos tipos de cáncer a lo largo del tiempo, con la información que se ha recolectado a lo largo de los años en distintos países.

A continuación, se muestran algunas de las pantallas de la plataforma del GLOBOCAN (Figura 29, Figura 30).

Figura 29. Plataforma GLOBOCAN: menú principal.

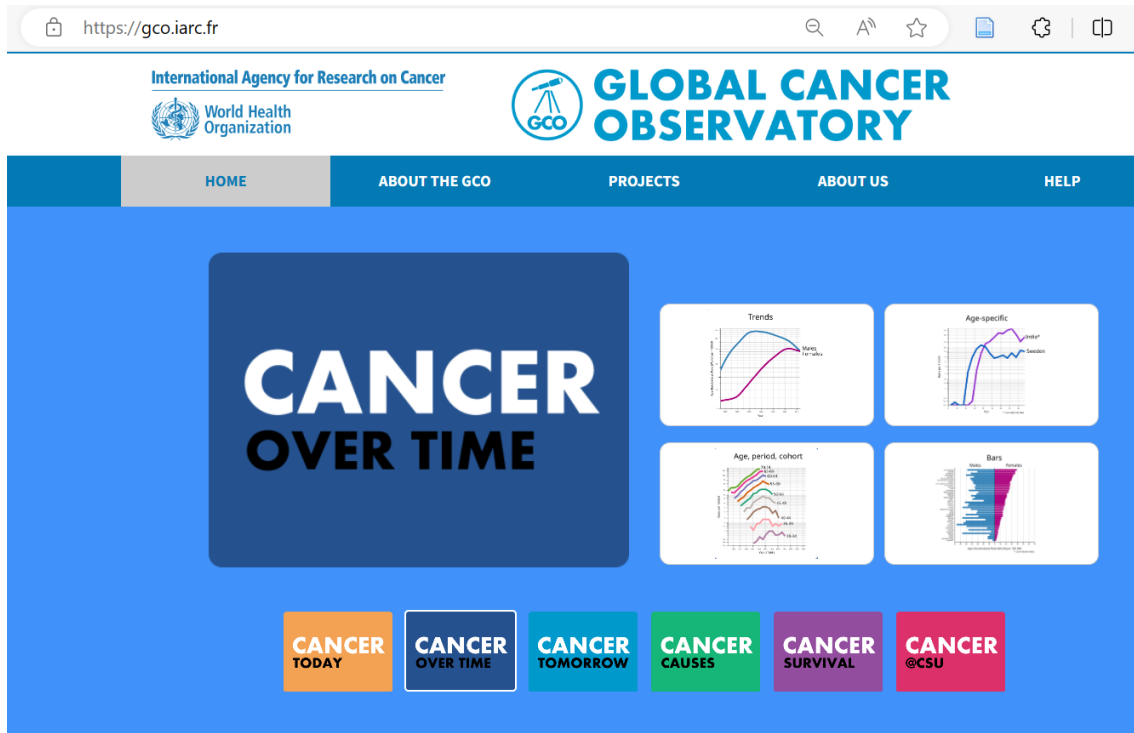


Figura 30. Plataforma GLOBOCAN: Herramienta "Cancer over time".

