

Más allá de la tormenta de citocinas: patrón bimodal en la aparición de eventos cardiovasculares tras terapia CAR-T

Begoña Aumente Rodríguez(1), Lucía Moreno de Redrojo Cortés(1), Agustín Carlos Martín García(2), Diego Clavo Martín(3), Sara Rodríguez Diego(1), Ana África Martín López(3), Estefanía Iglesias Colino(3), Rocío Eiros Bachiller(1), Estefanía Pérez López(3), Marta García López(3), María Victoria Borja Bernal(3), Ignacio Cruz González(2), Pedro Luis Sánchez(2), Lucía López Corral(3) y Ana Martín García(2) de (1)Servicio de Cardiología, (2)Servicio de Cardiología. IBSAL.USAL. CIBER-CV y (3)Servicio de Hematología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca - España

Introducción: La cardiotoxicidad asociada a la terapia CAR-T se ha atribuido clásicamente a la fase inflamatoria aguda. Sin embargo, la distribución temporal de los eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) y su relación con el síndrome de liberación de citocinas (CRS) durante el seguimiento no están completamente definidas. El objetivo de este estudio fue caracterizar la distribución temporal de los MACE tras terapia CAR-T y analizar su asociación con la gravedad del CRS.

Métodos: Cohorte prospectiva de pacientes consecutivos tratados con CAR-T con seguimiento cardiovascular estructurado (estudio CARTIER-CELL). Los MACE incluyeron insuficiencia cardiaca, arritmias (fibrilación/flúter auricular o necesidad de marcapasos), mio/pericarditis, cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y eventos cerebrovasculares. Los eventos se clasificaron como precoces (?30 días) o tardíos (>30 días) desde la infusión.

Resultados: Se incluyeron 257 pacientes, con mediana de seguimiento de 639 días (RIC 386–1159). Se registraron MACE en 43 (16,7%), de los cuales 13 (5,1%) fueron precoces y 30 (11,7%) tardíos. El tiempo mediano hasta el primer MACE fue de 130 días (RIC 10–320,5). El CRS ?2 se asoció con una tendencia a mayor incidencia de MACE precoz (9,0% vs 3,4%; p=0,069; OR?2,80), sin asociación con MACE tardío (12,8% vs 11,2%; p=0,679). Asimismo, el CRS ?2 se asoció con mayor incidencia de insuficiencia cardiaca precoz (?30 días) (6,4% vs 1,1%; p=0,0028), mientras que para la IC global solo se observó una tendencia (11,5% vs 6,1%; p=0,203). La mortalidad por cualquier causa fue 77/257 (30,0%), y el CRS ?2 se asoció con mayor mortalidad global (43,6% vs 24,0%; p=0,0029; OR?2,43). Los pacientes con MACE mostraron una tendencia a mayor mortalidad global (41,9% vs 27,6%; p=0,070; OR?1,90), con cifras similares en los MACE precoces (30,8%) y más elevadas en los tardíos (46,7%; p=0,054).

Conclusiones: En nuestra cohorte, la toxicidad cardiovascular tras terapia CAR-T presenta un patrón temporal bimodal con predominio de eventos tardíos. El CRS ?2 se asoció con eventos precoces, pero no con los tardíos, lo que sugiere la contribución de otros mecanismos. Aunque los MACE mostraron una tendencia a mayor mortalidad global, esta asociación no alcanzó significación estadística. Estos hallazgos apoyan la necesidad de un seguimiento

cardiovascular estructurado y prolongado.

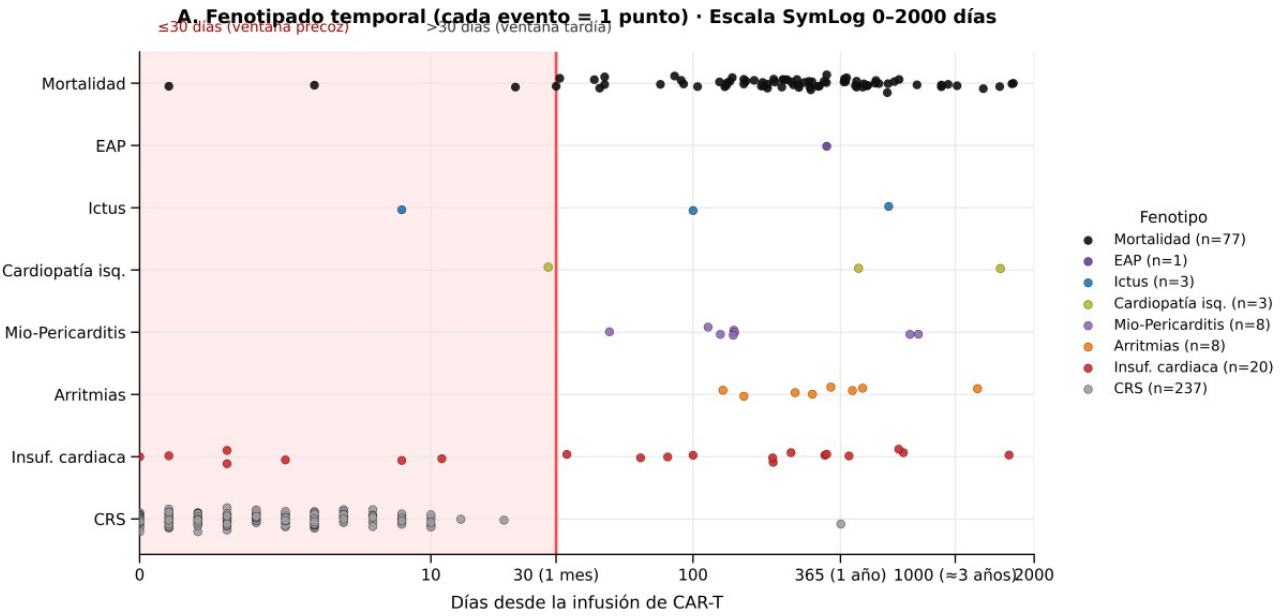


Tabla 1. Características basales, eventos cardiovasculares y resultados clínicos en la cohorte CARTIER-CELL

Variable	Resultado
Edad (años), media ± DE	**59,3 ± 11,3**
Varones, n (%)	**156 (60,7%)**
Hipertensión, n (%)	**102 (39,7%)**
Diabetes mellitus, n (%)	**31 (12,1%)**
Dislipemia, n (%)	**113 (44,0%)**
Enfermedad cardiovascular previa, n (%)	**60 (23,3%)**
CRS cualquier grado, n (%)	**237 (92,2%)**
CRS grado 1, n (%)	**159 (62%)**
CRS grado 2, n (%)	**76 (29.6%)**
CRS grado 3, n (%)	**0 (0%)**
CRS grado 4, n (%)	**1 (0.4%)**
CRS grado 5, n (%)	**1 (0.4%)**
CRS grado ≥2, n (%)	**78 (30,4%)**
MACE totales, n (%)	**43 (16,7%)** mediana **130 días (RIC 10–320,5) • p=0,202***
MACE precoces (≤30 días), n (%)	**13 (5,1%) • p=0,069***
MACE tardíos (>30 días), n (%)	**30 (11,7%) • p=0,679***
Insuficiencia cardiaca (IC)	**20 (7.8%)** • mediana **90 días (RIC 8–319)**
Arritmias mayores (FA/flutter/marcapasos)	**8** (3.1%)• mediana **310 días (RIC 223–415)**
Miocarditis/pericarditis	**8 (3.1%)** • mediana **142,5 días (RIC 123,8–275,8)**
Eventos vasculares arteriales (total)	**7 (2.7%)** • mediana **323 días (RIC 64–492)**
• Cardiopatía isquémica	**3** (1.2%)• mediana **427 días (RIC 227,5–957)**
• Ictus	**3** (1.2%)• mediana **100 días (RIC 54,5–328,5)**
• Enfermedad arterial periférica	**1** (0.4%)• **323 días**
Mortalidad cardiovascular	1 (0.4%)
Mortalidad por cualquier causa	**77 (30,0%)** • mediana seguimiento **639 días (RIC 386–1159) • p=0,0029***

CRS: síndrome de liberación de citocinas, FA: fibrilación auricular, MACE: evento cardiovascular mayor. * p: comparación CRS ≥2 vs <2 (Fisher exacto). Los tiempos se expresan como días desde la infusión hasta el primer evento de cada categoría.