



TESIS DOCTORAL

**FACTORES ASOCIADOS CON ARTERIOSCLEROSIS
SUBCLÍNICA EN SUPERVIVIENTES DE TUMOR GERMINAL
TESTICULAR**

Javier Espíldora Hernández

Directores:

Miguel Ángel Sánchez Chaparro


Pedro Manuel Valdivielso Felices

Málaga, 2020



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Javier Espíldora Hernández

 <http://orcid.org/0000-0003-1669-1873>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS
PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

D. JAVIER ESPÍLDORA HERNÁNDEZ, estudiante del programa de doctorado Biomedicina, Investigación traslacional y nuevas tecnologías en salud de la Universidad de Málaga, autor de la tesis, presentada para la obtención del título de doctor por la Universidad de Málaga, titulada:

“Factores asociados con arteriosclerosis subclínica en supervivientes de tumor germinal testicular”

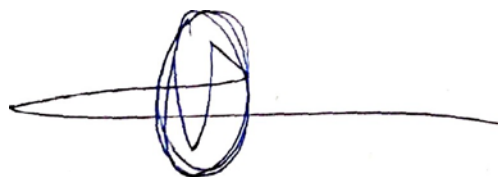
Realizada bajo la dirección del Dr. Miguel Ángel Sánchez Chaparro y del Dr. Pedro Manuel Valdivielso Felices.

DECLARO QUE:

La tesis presentada es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo.

Igualmente asumo, ante a la Universidad de Málaga y ante cualquier otra instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico vigente.

En Málaga, a 16 de julio de 2020

A handwritten signature in blue ink, consisting of a horizontal line with a complex, circular scribble in the center.

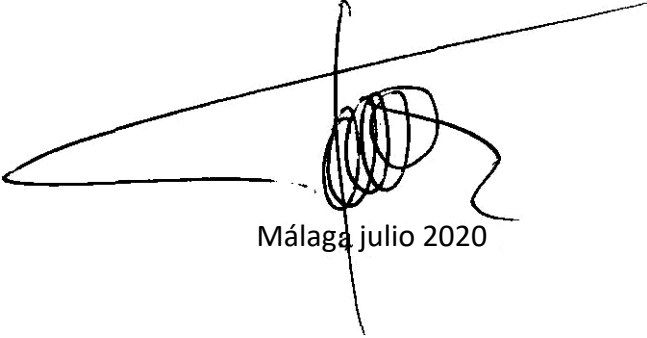
Fdo: Javier Espíldora Hernández



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Dr. Miguel Ángel Sánchez Chaparro, Profesor Titular del Departamento de Medicina y Dermatología de la Universidad de Málaga y Facultativo Especialista de Área del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga,

CERTIFICA: Que el trabajo presentado como Tesis Doctoral por Javier Espíldora Hernández titulado “**Factores asociados con arteriosclerosis subclínica en supervivientes de tumor germinal testicular**” ha sido realizado bajo mi dirección, y considero que reúne las condiciones apropiadas en cuanto a contenido y rigor científico, para ser presentado a trámite de lectura.



Málaga julio 2020

Dr. Miguel Ángel Sánchez Chaparro



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Dr. Pedro Manuel Valdivielso Felices, Catedrático del Departamento de Medicina y Dermatología de la Universidad de Málaga y Jefe de Sección del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga,

CERTIFICA: Que el trabajo presentado como Tesis Doctoral por Javier Espíldora Hernández titulado “**Factores asociados con arteriosclerosis subclínica en supervivientes de tumor germinal testicular**” ha sido realizado bajo mi dirección, y considero que reúne las condiciones apropiadas en cuanto a contenido y rigor científico, para ser presentado a trámite de lectura.



Dr. Pedro Valdivielso Felices



AGRADECIMIENTOS

Tengo tantas personas a las que agradecer tantas cosas, que será un reto para mi ajustarme a este folio...

Gracias a Pedro y a Miguel Ángel: por ser los mejores directores de tesis que un doctorando pueda tener. Sin ellos no hubiera sido posible iniciarla, llevarla a cabo y aún menos culminarla. Todo un lujo haberlos tenido de profesores en la facultad y, posteriormente, de maestros-compañeros en la residencia.

Gracias a Emilio y a Javi Baena: su inestimable ayuda logística y científica me permitió abordar el enfoque oncológico con plenas garantías. Me siento afortunado por tener tan cerca a oncólogos excepcionales como ellos.

Gracias a Tania: radióloga consolidada y brillante, siempre dispuesta a realizar las pruebas de imagen cualquier día de la semana, sábados por la mañana incluidos. Sin su dedicación difícilmente estaría escribiendo estas líneas.

Gracias a Pepe Rioja: eficaz y metódico en el laboratorio, aportándome consejos valiosos y participando de buenos ratos juntos.

Gracias a Concha y al personal del Centro de Prevención de Riesgos Laborales, por su impagable colaboración en el proyecto.

Gracias a los pacientes que han participado en el estudio, sin duda son ellos los verdaderos protagonistas y los que dan sentido a nuestra maravillosa profesión.

Gracias a mis compañeros de Medicina Interna del Clínico, que me vieron “crecer” en la residencia: Manolo Abarca, Paco Bermúdez, Ana Hidalgo, Radka Ivanova, Javier Sánchez Lora, Juan Carlos Gavilán, Juan Luis Carrillo, Antonio López, Fran Espada, Rocio Arnedo, Ana Cuenca, Enrique Cabrerizo...A mis coerres Irene y Laura. Y a mis resis mayores y pequeños: Alba, Cristina, Javi, José Mari, Blanca, Isa, María, Carmen, Veredas, Ale, Andrea, Belén, Estrella, Pablo, David, Alicia, Javi, Jesús, Salva y Jose. Porque todos ellos me enseñaron algo.

Gracias a mis hermanos, Maria del Mar y Paco, tan trascendentales en mi vida desde edades tempranas. Siempre cuidando de mi, en los momentos buenos y en los no tan buenos.

Gracias a mi esposa Carmen, compañera de profesión, inspiración para mí por su esfuerzo diario y su compromiso con la ciencia y los pacientes. Atenta conmigo en el día a día, mi apoyo incondicional y mi alegría.

Gracias a mis padres:

Mi padre, neumólogo referente, quizá lo definiría mejor el término “internista-broncoscopista” por sus conocimientos holísticos de Medicina. Buen médico y médico bueno. Humilde a pesar de su trayectoria, sigue siendo a día de hoy, el médico con más vocación que haya conocido. Y al que más admiro.

Mi madre, que vino al mundo un día de Reyes, no ha dejado de ser desde entonces un regalo para los demás. Maestra de profesión, trabajadora incansable, espíritu de entrega, ejemplo de Vida y de Amor. Todo un espejo en el que mirarse.



ÍNDICE



RESUMEN.....	15
INTRODUCCIÓN.....	19
1. Arteriosclerosis.....	21
1.1 Introducción.....	21
2. Enfermedad cardiovascular y factores de riesgo cardiovascular.....	21
2.1 Enfermedad cardiovascular.....	21
2.2 Factores de riesgo vascular causales.....	23
3. Tumores testiculares.....	25
3.1 Introducción.....	25
3.2 Histopatología.....	27
3.3 Pronóstico y estadiaje.....	27
3.4 Tratamiento.....	30
4. Enfermedad cardiovascular en supervivientes de tumores testiculares.....	33
5. Arteriosclerosis subclínica.....	38
JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	41
1. Justificación.....	43
2. Hipótesis.....	44
3. Objetivos.....	44
MATERIAL Y MÉTODOS.....	45
1. Diseño del estudio.....	47
1.1 Reclutamiento de pacientes.....	47
1.2 Criterios de inclusión.....	48
1.3 Criterios de exclusión.....	48
2. Variables.....	48
2.1 Variables clínicas.....	48
2.2 Cuestionarios.....	49
2.3 Variables antropométricas.....	50
2.4 Variables analíticas.....	50

2.5 Variables radiológicas.....	51
3. Cálculo del tamaño muestral.....	53
4. Análisis estadístico.....	54
5. Aspectos éticos.....	54
RESULTADOS.....	55
1. Participantes del estudio.....	57
2. Características generales.....	57
3. Características analíticas.....	59
4. Características radiológicas.....	60
5. Asociación de variables con arteriosclerosis subclínica.....	62
DISCUSIÓN.....	63
1. Diferencias en riesgo cardiovascular y hábitos de vida.....	65
2. Diferencias analíticas y síndrome metabólico.....	66
3. Diferencias en arteriosclerosis subclínica.....	67
4. Diferencias en esteatosis hepática.....	69
5. Fortalezas y limitaciones de nuestro estudio.....	69
CONCLUSIONES.....	71
BIBLIOGRAFÍA	75
ANEXOS.....	89
Anexo 1: plantilla de recogida de datos.....	91
Anexo 2: consentimiento informado.....	93
Anexo 3: cuestionario adherencia a dieta mediterránea (MEDAS).....	95
Anexo 4: cuestionario adherencia al ejercicio físico (IPAQ).....	96
PUBLICACIÓN CIENTÍFICA.....	97

RESUMEN



El riesgo de enfermedad cardiovascular aumenta en los supervivientes de cáncer testicular debido a la exposición al tratamiento (quimioterapia y radioterapia), así como a la modificación del estilo de vida. Nuestro objetivo fue evaluar la presencia de arteriosclerosis subclínica en los supervivientes de cáncer testicular, comparando con un grupo de control. Se trata de un estudio transversal, observacional, de casos y controles. Incluyó a 50 supervivientes de tumor de células germinales (TCG), con una media de 14 años de seguimiento, y a 53 controles no oncológicos pareados por edad. Registramos datos clínicos, factores de riesgo cardiovasculares, cuestionarios de adherencia a dieta mediterránea y actividad física, grosor íntimo-medial (GIM), presencia de placa en las arterias carótidas y femorales por ultrasonido, score de calcio en la aorta abdominal y esteatosis hepática por tomografía computarizada. También se aplicaron pruebas analíticas para cuantificar el riesgo metabólico y marcadores de inflamación. Los pacientes mostraron tendencia hacia un mayor GIM y presencia de placas respecto los controles, así como una mayor puntuación de calcio en la aorta abdominal. Cabe destacar que los pacientes tenían mayor circunferencia de cintura, resistencia a la insulina (HOMA-IR) y esteatosis hepática; así como menor actividad física y colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) que los controles (todos $p < 0.05$). En los análisis multivariantes, sólo los factores de riesgo vascular comunes se asociaron con arteriosclerosis subclínica. Como conclusión, en nuestro estudio, una tasa más alta de arteriosclerosis subclínica en los supervivientes de cáncer testicular se asoció con factores de riesgo metabólicos y estilos de vida clásicos, pero no con la exposición a la quimioterapia.

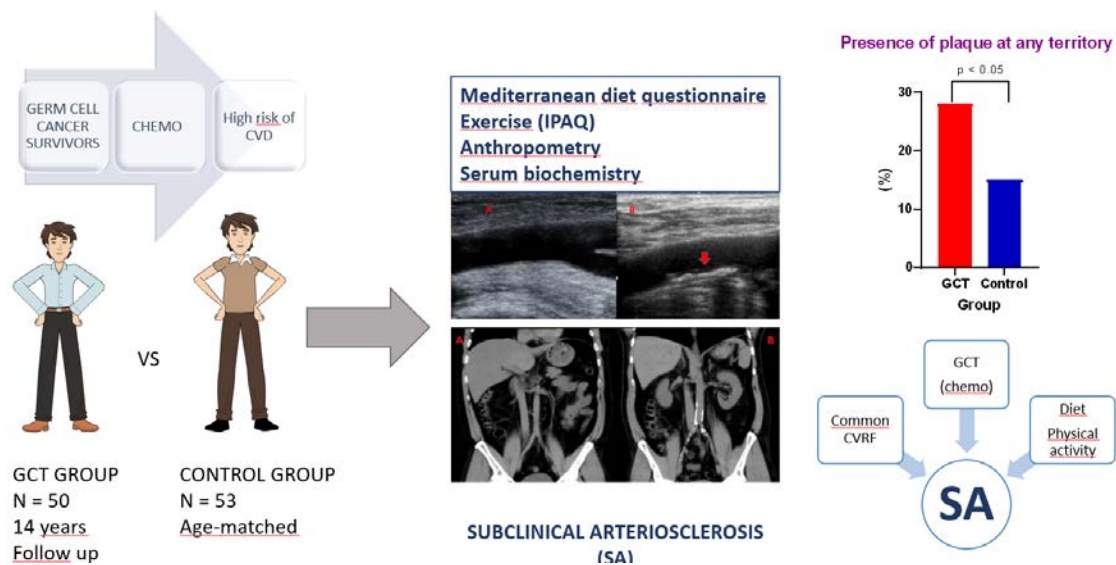
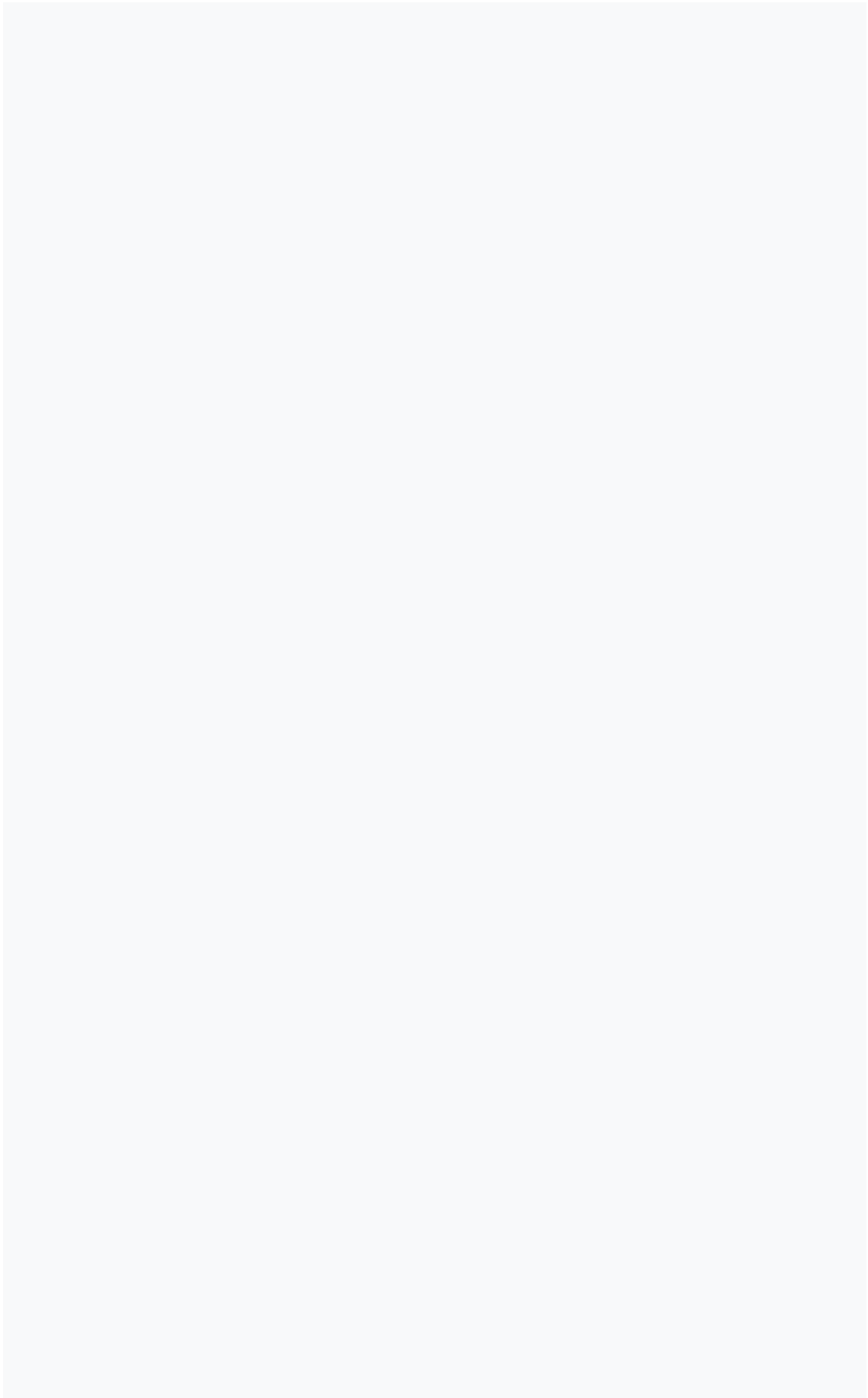
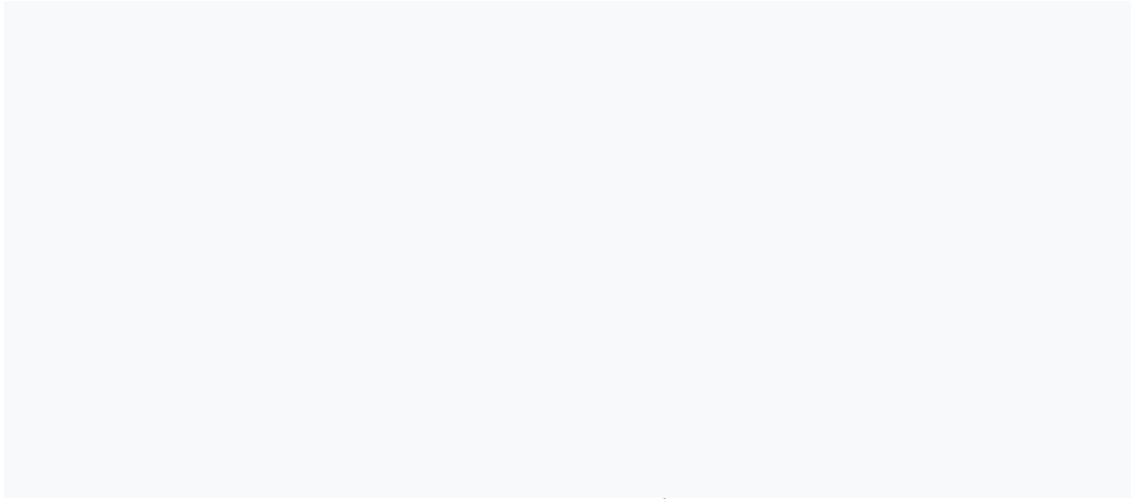


Figura 1. Resumen gráfico del estudio “Factores asociados con arteriosclerosis subclínica en supervivientes de tumor germinal testicular”





INTRODUCCIÓN



1. Arteriosclerosis

1.1. Introducción

La arteriosclerosis es un proceso multifactorial que se desarrolla a lo largo de décadas y al que contribuyen tanto el tiempo de exposición como la gravedad de los factores de riesgo vascular (FRV) asociados. Es la causa principal de enfermedad cardiovascular (ECV) coronaria y cerebrovascular en la sociedad occidental. Los estudios epidemiológicos han revelado varios factores de riesgo genéticos y ambientales asociados con la aterosclerosis. Actualmente, existe una comprensión más clara de los mecanismos moleculares que relacionan el metabolismo alterado del colesterol y otros factores de riesgo con el desarrollo de la placa arteriosclerótica. Se conoce que la aterosclerosis no es una consecuencia inevitable, degenerativa, relacionada con el envejecimiento, sino que tiene como base un proceso inflamatorio crónico que favorece el progresivo acúmulo de lípidos y elementos fibrosos en la pared arterial, lo que puede derivar en un evento clínico agudo desencadenado por rotura de la placa y trombosis (1).

2. Enfermedad cardiovascular y factores de riesgo cardiovascular

2.1. Enfermedad cardiovascular

La ECV constituyen un problema de salud de primer orden en todo el mundo, con una creciente relevancia en los países en vías de desarrollo. En nuestro país, las ECV son la primera causa de muerte, siendo responsable de una de cada tres muertes, seguida de las enfermedades neoplásicas y respiratorias (informe SEA, 2007). El riesgo (absoluto) cardiovascular es la probabilidad de que ocurra un determinado episodio vascular en un periodo de tiempo determinado, basado en los FRV que tiene un sujeto que pertenece a un determinado grupo poblacional. Por ello, no existe un modelo universal de cálculo del RCV (2). Es, por tanto, el resultado de la interacción de múltiples FRV, considerándose causales (su control reduce el riesgo de desarrollar una ECV) el tabaquismo, la hipertensión, la hipercolesterolemia y la diabetes. Su elevada prevalencia ha llevado a poner en marcha programas preventivos que permitan hacer frente a lo que se considera una pandemia. A este respecto, hay consenso sobre la necesidad de iniciar la prevención de la arteriosclerosis en etapas tempranas de la vida(3).

La estimación de RCV, basado en la combinación de múltiples factores de riesgo, se considera, pese a sus limitaciones, una herramienta muy útil para establecer prioridades en prevención

cardiovascular (4). En este sentido, se han venido desarrollando diversos modelos para estimar el RCV, basados en el seguimiento de amplias poblaciones. Ya sea en forma de tablas o calculadoras de riesgo, permiten identificar los individuos de mayor riesgo y que, por tanto, se beneficiarán más de una intervención preventiva. Las guías europeas de prevención cardiovascular y las de control de la dislipemia recomiendan el uso del modelo SCORE (5). Con este sistema se identifica a los sujetos sin ECV, DM ni IRC (ya de por sí con alto riesgo) en diversas categorías: bajo riesgo (SCORE < 1%), moderado riesgo (SCORE 1-5%), alto riesgo (5-10%) y muy alto riesgo (>10%).

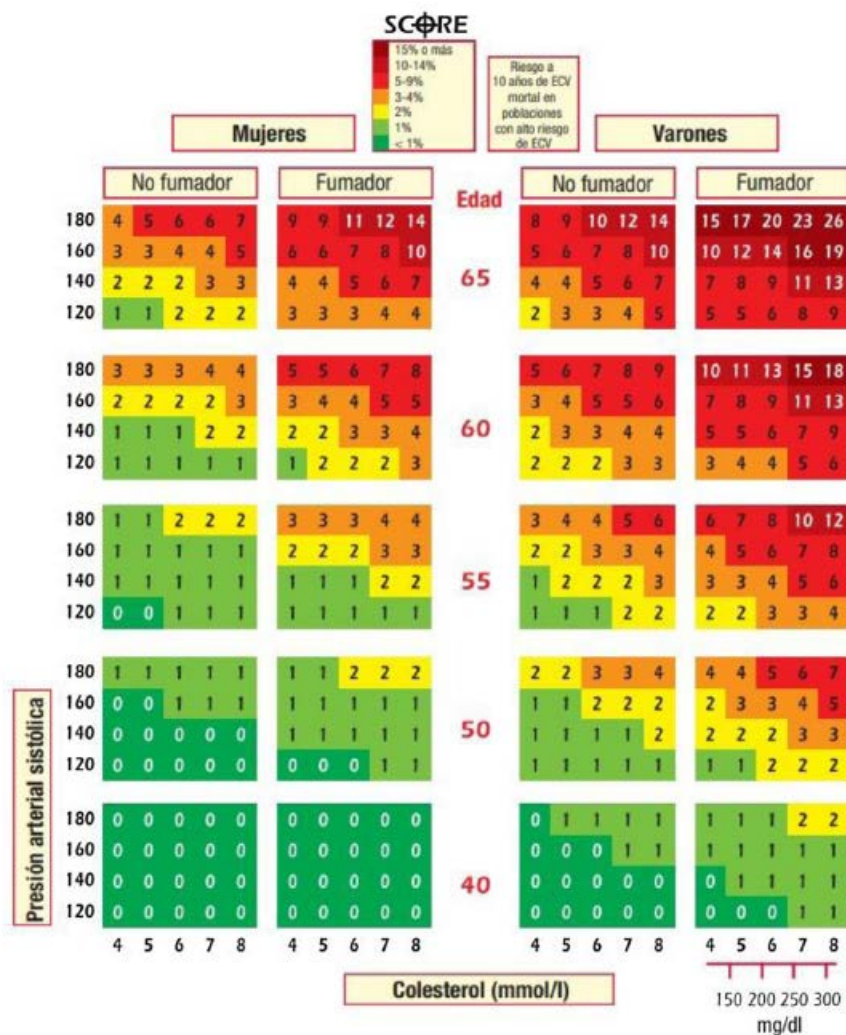


Figura 2. Sistema SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) para países de bajo riesgo cardiovascular (6) tomado de Estándares SEA 2019 para el control global del riesgo cardiovascular.

2.2. Factores de riesgo vascular causales.

Tabaquismo

El tabaquismo es una adicción letal, considerada la primera causa de mortalidad evitable. Duplica el riesgo de muerte por ECV y la multiplica por 5 en menores de 50 años. Fumar tabaco favorece la formación y rotura de la placa de ateroma, contribuyendo a la aparición de las complicaciones de la arteriosclerosis. El tabaco es perjudicial en todas sus formas (cigarrillos, puros, pipa, tabaquismo pasivo...) de una forma proporcional a la cantidad fumada (7)(8). Dejar de fumar es la mejor y más rentable estrategia preventiva a la hora de afrontar el RCV de un sujeto, siendo beneficioso el abandono incluso en los primeros meses de abstinencia.

Hipertensión arterial

La HTA se define como una PAS ≥ 140 mmHg o una PA diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg medidas en consulta. Se utiliza la misma clasificación para jóvenes, adultos de mediana edad y ancianos, mientras que se adoptan otros criterios basados en percentiles para niños y adolescentes, ya que no se dispone de datos de estudios de intervención en estos grupos de edad (9). En términos generales, la prevalencia de HTA en adultos se sitúa en un 30-45%, con tasas similares en todo el mundo, independientemente del nivel de renta del país. Estudios clásicos, como el realizado en los años noventa por el National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP) de Estados Unidos, con un registro de pacientes seguidos durante veinte años, demostró que las cifras de presión arterial, tanto sistólicas como diastólicas, se correlacionaban con la incidencia de enfermedad coronaria y accidentes cerebrovasculares (ACV) (10). La HTA es más frecuente en edades avanzadas, alcanzando una prevalencia superior al 60% entre las personas de más de 60 años (11). Tanto la PA medida en consulta como la PA ambulatoria tienen una relación independiente y continua con la incidencia de algunos eventos cardiovasculares (ictus hemorrágico, ictus isquémico, infarto de miocardio, muerte súbita y enfermedad arterial periférica), además de enfermedad renal terminal (12). La evidencia acumulada relaciona estrechamente la HTA con un aumento del riesgo de aparición de fibrilación auricular (13); y hay nueva evidencia sobre la relación entre el aumento prematuro de los valores de PA con un aumento de riesgo de deterioro cognitivo y demencia (14).

Hipercolesterolemia

Todas las lipoproteínas que contienen ApoB y sus partículas residuales pueden cruzar la barrera endotelial, más aún en presencia de disfunción endotelial, pudiendo quedar atrapadas después de la interacción con estructuras extracelulares como los proteoglicanos. Las lipoproteínas retenidas en la pared arterial provocan un proceso complejo que conduce al depósito de lípidos y al inicio de la placa de ateroma (15). La exposición continua a las lipoproteínas que contienen ApoB promueve que partículas adicionales queden retenidas en la pared arterial, promoviendo el crecimiento y la progresión de las placas ateroscleróticas. Por otra parte, el aumento de la carga de la placa aterosclerótica alcanza un punto crítico en el cual se produce su ruptura, con la formación de un trombo subyacente que obstruye agudamente el flujo sanguíneo precipitando una angina inestable, un infarto agudo de miocardio, un ictus o incluso la muerte. Numerosos estudios epidemiológicos, estudios de aleatorización mendeliana y ensayos clínicos aleatorizados han demostrado consistentemente una relación log-lineal entre los cambios absolutos en plasma LDL-C y el riesgo de padecer un evento cardiovascular (16).

Diabetes mellitus

El diagnóstico de diabetes se confirma cuando un paciente cumple alguno de los siguientes criterios: glucemia en ayunas de al menos 8 horas > 126 mg/dL, glucemia 2 horas tras test de sobrecarga oral de glucosa de 75 g > 200 mg/dL, hemoglobina glicada $> 6.5\%$ o presencia de síntomas clásicos de hiperglucemia con un valor de glucemia > 200 mg/dL. La presencia de diabetes supone per se un riesgo cardiovascular elevado, siendo la ECV la primera causa de muerte en estos pacientes; y su prevalencia 2-8 veces superior a la del sujeto no diabético de similar edad y sexo. Los objetivos de su abordaje deben ir orientados a prevenir y retardar las complicaciones macro y microvasculares, así como reducir la morbimortalidad cardiovascular. El máximo beneficio se obtiene interviniendo de forma simultánea en todos los factores de riesgo: dislipemia, hipertensión e hiperglicemia, además del cese del hábito tabáquico. Como demostró el estudio STENO-2, la intervención simultánea sobre estos tres factores, aun sin conseguir

los objetivos óptimos, llevó a una reducción de la ECV del 53%, evidenciándose además que, tras 21 años de intervención intensiva, el beneficio cardiovascular fue aun mayor, incluyendo la disminución de la mortalidad total (17).

3. Tumores testiculares

3.1 Introducción

Los tumores primarios de células germinales testiculares (TCG) se originan por transformación maligna de las células germinales primordiales y constituyen el 95% de todas las neoplasias testiculares. El factor de riesgo más asociado con cáncer testicular es la criptorquidia, un defecto congénito en el cual uno o ambos testículos no están presentes en el escroto al nacer. Dicha situación multiplica el riesgo por cinco (18)(19). También parece haber predisposición en sujetos con hipospadía, malformación anatómica en la que la uretra no desemboca en el extremo del pene (20).

Respecto de la incidencia del cáncer testicular, se sabe que está aumentando en todo el mundo (figura 3), pero las razones de este incremento no son bien conocidas (21).

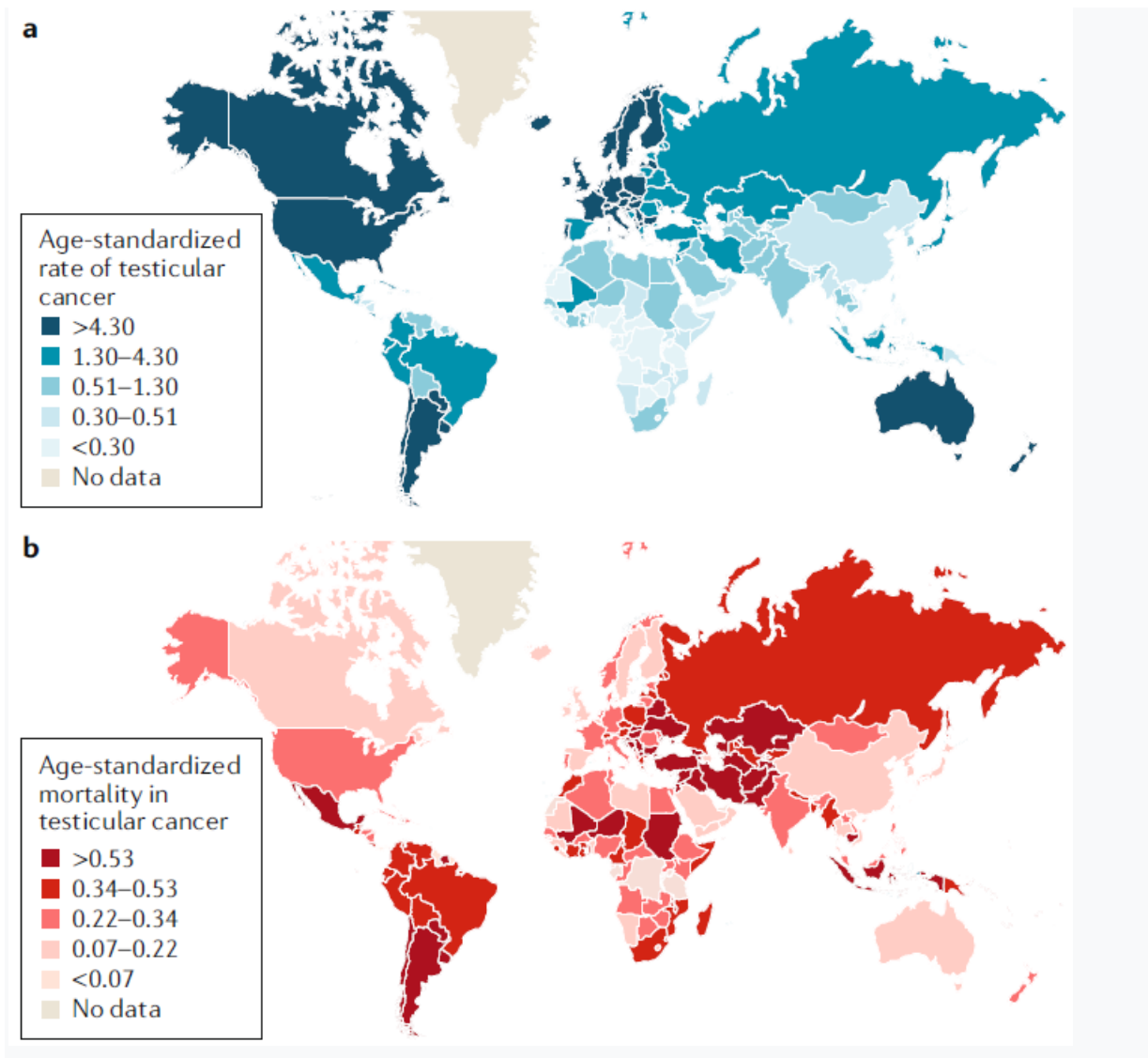


Figura 3. Tasas de cáncer testicular por países. a) incidencia por cada 100000 sujetos varones. b) mortalidad por cada 100000 sujetos varones. Tomado de Cheng L, Albers P, Berney DM, Feldman DR, Daugaard G, Gilligan T, et al. Testicular cancer. *Nat Rev Dis Prim* 4(1):29

3.2 Histopatología

Los TCG pueden ser seminomatosos o no seminomatosos. Estos últimos son los más frecuentes en el tercer decenio de la vida y pueden mostrar todo el espectro de la diferenciación embrionaria. Este proceso comprende cuatro tipos histológicos: carcinoma embrionario, teratoma, coriocarcinoma y tumor del saco vitelino (tumor del seno endodérmico). El coriocarcinoma, formado por citotrofoblastos y sincitiotrofoblastos, corresponde a una diferenciación trofoblástica maligna y se acompaña constantemente de secreción de hormona coriogonadotropa. El tumor del saco vitelino es la contrapartida maligna del saco vitelino fetal y conlleva secreción de alfa fetoproteína. El carcinoma embrionario puro puede secretar alfafetoproteína, hormona coriogonadotropa, o ambas sustancias: este comportamiento es una prueba bioquímica de la diferenciación. El teratoma está formado por células de tipo somático procedentes de dos o más hojas germinales (ectodermo, mesodermo o endodermo). Cada una de estas variedades histológicas puede presentarse en forma aislada o combinada con las otras. Los TCG no seminomatosos tienen tendencia a metastatizar precozmente en ciertas localizaciones, como el parénquima pulmonar o los ganglios retroperitoneales. El seminoma, por su parte, constituye aproximadamente el 50% de todos los TCG. La mediana de edad se sitúa en el cuarto decenio de la vida y, en general, tiene una evolución clínica más insidiosa. No son frecuentes las metástasis pulmonares o en otras regiones, comportándose de una forma menos agresiva que el no seminomatoso.

3.3. Pronóstico y estadiaje

El cáncer testicular tiene unas excelentes tasas de curación (en torno al 95% en estadios iniciales y hasta un 80% en enfermedad metastásica) (22). En estos altos porcentajes influyen dos factores: la temprana detección del tumor y la excelente respuesta del mismo a los agentes quimioterápicos introducidos a partir de la década de los setenta (cisplatino, etopósido, bleomicina...). Suele debutar entre los 18 y los 35 años, con un nódulo en el testículo o con dolor en el mismo. De cada diez tumores testiculares diagnosticados en estadio I, siete corresponden a seminomatosos y 3 a no seminomatosos.

Respecto al estadiaje, en el caso del cáncer de testículo la clasificación más empleada es el sistema TNM, que valora la extensión del propio tumor primario (T, tumor primario), la afectación de ganglios linfáticos (N, del inglés “nodes” o ganglios), la presencia de metástasis a

distancia (M) y el grado de elevación de los marcadores tumorales en la sangre (S, del inglés serum o suero). De forma simplificada, la clasificación presenta los siguientes estadios:

- Estadio I: el tumor sólo afecta al testículo.
- Estadio II: el tumor se extiende a ganglios linfáticos, normalmente localizados en el retroperitoneo.
- Estadio III: el tumor presenta metástasis o elevación muy importante de los marcadores tumorales.

Tabla 1. Estadíaje TNM Cáncer testicular (tomado del protocolo SEOM – Sociedad Española de Oncología Médica 2020)

TX	No puede evaluarse el tumor primario: normalmente porque no se ha realizado la extirpación quirúrgica del testículo (<u>orquiectomía</u>)
T0	No se encuentra el tumor primario: puede ocurrir si el tumor desaparece de forma espontánea, o también si el tumor se ha originado en un lugar distinto del testículo (ver factores pronósticos)
Tis	Neoplasia celular intratubular (<u>carcinoma in situ</u>): es un tumor no invasivo
T1	Tumor limitado al testículo que no invade los vasos sanguíneos o linfáticos; el tumor puede invadir la túnica albugínea pero no la túnica vaginal (distintas capas o cubiertas del testículo)
T2	Tumor limitado al testículo y epidídimo que invade los vasos sanguíneos o linfáticos; o tumor que se extiende a través de la túnica albugínea afectando a la túnica vaginal (distintas capas o cubiertas del testículo)
T3	Tumor que invade el <u>cordón espermático</u> con o sin invasión de los vasos sanguíneos o linfáticos.
T4	Tumor que invade el <u>escroto</u> con o sin invasión de los vasos sanguíneos o linfáticos.

NX	No pueden evaluarse los ganglios linfáticos.
N0	No hay metástasis en ganglios linfáticos
N1	Metástasis en un solo ganglio linfático menor de 2 cm. O en varios ganglios linfáticos, ninguno mayor de 2 cm.
N2	Metástasis en un solo ganglio linfático con diámetro entre 2-5 cm.; o ganglios linfáticos múltiples con diámetro mayor de 2-5 cm.
N3	Metástasis en ganglios linfáticos con diámetro mayor de 5 cm.

MX	No puede evaluarse la presencia de metástasis a distancia
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Existen metástasis a distancia
M1a	Metástasis pulmonares o en ganglios lejanos al testículo
M1b	Metástasis a distancia en zonas distintas a los pulmones y ganglios lejanos al testículo

	T	N	M	S
Estadio 0	Tis	N0	M0	S0
Estadio I				
	T1-4	N0	M0	S 0-3
IA	T1			S0
IB	T2-4			S0
IS	T1-4 o Tx			S 1-3
Estadio II				
	T1-4 o Tx	N1-3	M0	S 0-1
IIA		N1		
IIB		N2		
IIC		N3		
Estadio III				
	T1-4 o Tx	N 0-3	M1a	S 0-3
IIIA		N 0-3	M1a	S 0-1
IIIB		N 1-3	M0	S2
		N 0-3	M1a	S2
IIIC		N 1-3	M0	S3
		N 0-3	M1a	S3
	N 0-3	M1b	S 0-3	

3.4 Tratamiento

El tratamiento prínceps consiste en la orquiectomía, esto es, extirpación quirúrgica del testículo. Incluso si la enfermedad se ha extendido a otros órganos, tiene indicación de cirugía del tumor primario ya que los tratamientos quimioterápicos actúan de manera limitada a nivel local y, además, la anatomía patológica es indispensable a la hora de establecer un esquema terapéutico. La cirugía siempre debe realizarse a través de la ingle (vía inguinal) y no a través de la piel del escroto (vía transescrotal), ya que aumentaría las posibilidades de contaminación del tejido sano por células del tumor. Una vez extirpado el testículo, el tratamiento se decide en función del subtipo histológico (no seminoma o seminoma), de su extensión (estadio I, II o III) y de su categoría pronóstica (favorable, intermedia, o desfavorable).

Tratamiento de acuerdo a los diferentes estadios

- **Estadio I:**

- o **Seminoma:** hasta el 80 % de estos pacientes se curan con cirugía. Se contemplan 3 escenarios: administrar quimioterapia con carboplatino (1 ó 2 ciclos), no administrar tratamiento o realizar vigilancia planteando radioterapia retroperitoneal. A este respecto comentar que, si bien dichos tumores son muy radiosensibles(23) debido a las toxicidades tardías no suele ser una opción terapéutica empleada(24)(25). En nuestro entorno se suele optar por la administración de quimioterapia o por actitud expectante. Aunque esta estrategia se emplea de forma habitual en muchos centros con buenos resultados, su uso no es universal. Se han intentado identificar factores de riesgo para ayudar a decidir qué pacientes deben recibir quimioterapia y cuáles deben ser vigilados. Los criterios de riesgo para recidiva son: que el tumor mida más de 4 cm y/o que invada la rete testis o red testicular.

Sin embargo, es limitada la capacidad de predicción de estos factores. En caso de que la enfermedad reaparezca, tanto si se ha administrado tratamiento quimioterápico como si no, el algoritmo debe adecuarse al de un tumor avanzado. En estos casos, el pronóstico suele ser también bueno, pero el tratamiento es más complejo.

o No seminoma:

En los tumores no seminomatosos el 70% de los pacientes se curan solamente con cirugía, pero en el 30% restante el tumor puede recidivar. En principio, tienen más riesgo de que la enfermedad reaparezca aquellos tumores que invadan los vasos sanguíneos o los vasos linfáticos del testículo, estimándose en un 50% la probabilidad de desarrollar metástasis si no reciben quimioterapia(26). En este caso podría plantearse tratamiento con quimioterapia mediante la administración de dos ciclos de bleomicina, etopósido y cisplatino (BEP).

Los pacientes cuyo tumor no invade los vasos sanguíneos o linfáticos, tienen menor riesgo de recidiva, y en ellos se tiende a ser menos agresivo. Otra opción es actitud expectante, con vigilancia activa y seguimiento estrecho, iniciando tratamiento en los pacientes en los que la enfermedad reaparezca. Todas las opciones debe ser comentadas y consensuadas en la relación oncólogo-paciente(27). De la misma forma que en los tumores seminomatosos, en caso de que la enfermedad reaparezca, tanto si se ha administrado quimioterapia complementaria como si no, el tratamiento se enfoca al escenario de tumor avanzado.

- **Estadio II:**

Los pacientes con estadio II tienen enfermedad en los ganglios del retroperitoneo. La mayoría de estos pacientes también se curan con un tratamiento adecuado.

- **Seminoma:** el tratamiento habitual de estos pacientes consiste en quimioterapia con 3 ciclos de BEP o cuatro ciclos de cisplatino y etopósido (EP), que consiguen un resultado equivalente(28). En algunos casos, permanecen restos de ganglios linfáticos retroperitoneales, que no desaparecen completamente. En este caso se planteará vigilancia si la lesión residual es menor de 3 cm. Mientras que si es mayor de 3 cm, se realizará PET para confirmar o descartar si efectivamente es enfermedad activa o se trata de necrosis/ fibrosis. A este respecto, se ha detectado la presencia de un 15% de falsos positivos en pacientes con niveles normales de marcadores tumorales(29)(30).

- No seminoma: en estos pacientes, el tratamiento más habitual es administrar quimioterapia con 3 ciclos de BEP. También pueden quedar restos de ganglios linfáticos del retroperitoneo, debiendo ser resecados y analizados siempre que superen el centímetro de tamaño, pudiendo plantear vigilancia en aquellos menores de 1 cm con remisión de marcadores serológicos (31)(32).

- **Estadio III:**

En estos pacientes el tratamiento se realiza de forma similar tanto en tumores no seminomatosos como en seminomas. Deben clasificarse de acuerdo a los criterios de riesgo que presenten y tratar según el grupo de riesgo al que pertenezcan (ver tabla 2)

- o Pacientes con pronóstico favorable: el tratamiento consiste en 3 ciclos de BEP o 4 de EP.
- Pacientes con pronóstico intermedio o desfavorable: el tratamiento consiste en 4 ciclos de BEP. En algunos pacientes se ofrecen alternativas, como esquemas de quimioterapia distintos o quimioterapia a dosis altas con soporte de progenitores de médula ósea, habitualmente en el contexto de ensayos clínicos.

Pronóstico		Metástasis extrapulmonar o mediastínica	α FP (ng/mL)	β HCG (UI/L)	LDH	Supervivencia libre de progresión a los 5 años (%)	Supervivencia global a los 5 años (%)
Favorable	NS	No	< 1000	< 5000	<1.5xLSN	89	92
	S	No	Normal	-	-	82	86
Intermedio	NS	No	1000-10000	5000-50000	1.5-10.0 xLSN	75	80
	S	Sí	Normal	-	-	67	72
Desfavorable	NS	Sí	>10000	>50000	>10xLSN	41	48
	S	-	-	-	-	-	-

NS= No seminomatoso; S = Seminoma; LSN = límite superior de la normalidad.

Tabla 2. Factores pronósticos del Grupo de colaboración internacional de células germinales. Tomado de Cheng L, Albers P, Berney DM, Feldman DR, Daugaard G, Gilligan T, et al. Testicular cancer. Nat Rev Dis Prim 4(1):29

- **Fracasos del tratamiento o recaídas:**

En los pacientes en los que el tumor no responde al tratamiento; o cuando a pesar de responder inicialmente, vuelve a aparecer, lo más frecuente es administrar otras quimioterapias distintas de la inicial. Las quimioterapias de rescate más utilizadas se conocen por sus siglas: VIP (vinblastina, ifosfamida y cisplatino) o TIP (paclitaxel, ifosfamida y cisplatino). En los pacientes que responden adecuadamente al tratamiento, con frecuencia se valora la posibilidad de administrar tratamiento con dosis muy altas de quimioterapia, seguido de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

En un pequeño número de pacientes, la enfermedad puede reaparecer de forma localizada bastante tiempo después del diagnóstico (habitualmente 2 o más años). En estos pacientes, el tratamiento suele consistir en extirpar la enfermedad mediante intervención quirúrgica, aunque también se puede añadir quimioterapia complementaria.

4. Enfermedad cardiovascular en supervivientes de tumores testiculares

Se sabe que los jóvenes que han presentado un cáncer y sobreviven tienen mayor mortalidad a largo plazo. Las ECV son una de las principales responsables de ello (33)(34). Se ha confirmado que los adultos que presentan una neoplasia y reciben determinados tratamientos, incrementan de forma significativa el riesgo de presentar una ECV (35). Factores como el aumento de la ingesta calórica en relación con el estrés o con problemas psicológicos durante y tras el tratamiento, así como la inactividad física presente en ocasiones, resultan determinantes en esta población (36).

Concretamente en supervivientes de cáncer testicular, la terapia adyuvante se asocia con mayor riesgo de mortalidad por ECV a corto y largo plazo. Un estudio de base poblacional en EEUU, que incluyó más de 15.000 supervivientes de cáncer testicular (no seminomatoso), encontró que el riesgo de mortalidad por ECV se multiplicó por cinco en el primer año tras la quimioterapia, respecto a los tratados sólo mediante orquiectomía. Este aumento del riesgo no fue significativo más allá del primer año (37). Por otra parte, un estudio retrospectivo noruego en 990 supervivientes de cáncer testicular tratados con quimio o radioterapia, comparados con

controles de la población general pareados por edad; y con una media de seguimiento de 19 años, observó que el riesgo de presentar un evento cardiovascular aterosclerótico (coronario, cerebrovascular o arterial periférico) a largo plazo (al menos 10 años postratamiento) se incrementó más del doble; y en aquellos que recibieron tratamiento combinado, el riesgo casi se quintuplicó respecto a los tratados sólo mediante cirugía (38). No obstante, sus autores concluyen que el riesgo absoluto es bajo (8%) y que el esquema BEP debe seguir siendo el tratamiento estándar inicial de la enfermedad avanzada. Este último estudio encontró, además, que los tratados con quimioterapia mostraban mayor prevalencia de hipertensión arterial; y los tratados con radioterapia o quimio-radioterapia, mayor prevalencia de diabetes respecto a los controles, lo que lleva a sus autores a aconsejar un seguimiento de por vida que incluya la evaluación de los FRV, e intervención sobre los hábitos de vida (cese del consumo de tabaco; incremento de la actividad física, etc).

Otro estudio retrospectivo (39), con una media de seguimiento de 18 años, en más de 2.500 supervivientes de cáncer testicular, observó un aumento moderado en la incidencia de infarto de miocardio (17%) respecto a la población general: duplicándose en los pacientes más jóvenes (aquellos que en el seguimiento alcanzaron una edad inferior a 55 años; se reduce a la mitad en aquellos que superaron esa edad). Estos autores encuentran que la radioterapia sobre el mediastino, comparada con sólo cirugía, multiplica casi por cuatro el riesgo de infarto de miocardio (IM); sin embargo, la radioterapia infradiafragmática no se asoció con aumento del riesgo de IM. Además, la quimioterapia con cisplatino, vimblastina y bleomicina (PVB) casi duplicaba el riesgo de IM; y la quimioterapia BEP incrementaba un 50% el riesgo de ECV distinta del IM.

La tabla 3 sintetiza el resultado de otros trabajos que analizan el RCV en supervivientes de TCG tratados con quimioterapia y/o radioterapia, incluyendo otras complicaciones como el fenómeno de Raynaud, la microalbuminuria, como consecuencia de daño endotelial; o la disfunción miocárdica.

Los posibles mecanismos fisiopatológicos subyacentes a estas complicaciones incluyen aumento del colesterol sérico objetivado después de la quimioterapia (40) (41) y / o lesión vascular directa de quimioterapia o radiación. Se cree que la terapia ejerce una respuesta inflamatoria con liberación de citoquinas, daño

oxidativo, y agregación plaquetaria(42). En este sentido, la quimioterapia con cisplatino puede inducir trombosis arterial, con isquemia miocárdica o cerebrovascular, en un 2% de pacientes, relacionándose con un efecto procoagulante y toxicidad directa sobre el endotelio (43).

En cuanto a otros mecanismos, se ha observado un aumento en los marcadores de inflamación crónica (como proteína C reactiva) y disfunción endotelial en pacientes tratados con radioterapia, mientras que la quimioterapia condujo al desarrollo de cambios lipídicos aterogénicos, como niveles más bajos de HDL colesterol y aumento de apolipoproteína B (44). Una mayor incidencia de síndrome metabólico (SMet.), que incluye hipertensión, dislipemia, obesidad y resistencia a la insulina, se ha observado después de la quimioterapia del cáncer testicular (38,44–47). Haugnes et al mostraron, en una cohorte de 1135 pacientes, que aquellos tratados con quimioterapia basada en cisplatino tenía más del doble de probabilidad de desarrollar SMet. comparado con un grupo control sin quimioterapia. De hecho, el SMet., por un mecanismo multifactorial (estado protrombótico y proinflamatorio, a los que se suman el aumento de la ingesta calórica, en relación con el estrés o con problemas psicológicos durante y tras el tratamiento, y la inactividad física secundaria a problemas musculoesqueléticos y/o cardiorrespiratorios) se considera por algunos autores como la principal conexión entre el tratamiento del cáncer y la ECV (48).

Tabla 3. Estudios publicados en los últimos 25 años sobre riesgo cardiovascular en supervivientes de tumores testiculares (elaboración propia)

Autor y año	N	Edad media al dx (años)	T medio de seguimiento (años)	Histología (%)	Estadíos incluidos	Tratamientos recibidos	Hallazgos destacados
Bokemeyer 1996(49)	90	28	5	S (8) NS (92)	I, II, III	BVP vs BEP vs otros	Raynaud en 30% de pacientes
Meinardi 2000(50)	87	41	14	No detallado	III	QT (platino)	IAM/angina en el 6% de pacientes
Strumberg 2002(51)	32	25	15	NS	III	QT (platino)	Indicios toxicidad cardiovascular
Huddart 2003(52)	992	31	10	S (41.8) NS (40.3)	I, II, III	QX vs QX + RT vs	6.7% de incidencia de

				M (7.9)		QX + QT vs QX+RT+QT	ECV en sujetos con QT
Nuver 2004(53)	90	37	7	NS	I, II, III	QX vs QX + BEP vs QX + EP	Microalbuminuria en 12% de pacientes
Nuver 2005(46)	86	38	7	NS	I, II, III	QX vs QX + BEP vs QX + EP	QT influye en niveles hormonales
Nuver 2005(54)	113	37	7	NS	I, II, III	QX vs QX + QT	Indicios disfunción diastólica VI
Nuver 2005(55)	65	27	< 1	NS	I, II, III	QT (platino)	El GIM carotídeo (p<0.002) y los niveles de FvW (p<0.001) aumentan tras la QT
Sagstuen 2005(56)	1289	32	11	S (50) NS (50)	I, II, III	QX vs QX + RT vs QX + QT (cis < 850) vs QX + QT (cis > 850)	Mayor riesgo de HTA (OR 2.4) y obesidad (1.42) en pacientes con QT
Wethal 2007(Wethal etal., 2007)	589	30	11	S (43%) NS (57%)	I, II, III	QX vs QX + RT vs QX + QT	RT aumentó PCR QT disminuyó HDL y aumentó ApoB
Van den Belt 2007(57)	2707	33	17	S (50) NS (50)	I, II, III	QX vs QX + RT vs QX + QT vs QX + RT + QT	Aumenta el riesgo de ECV la QT (RR 1.9), la RT (RR 1.8) y el tabaco (RR 1.7)
Glendenning 2010(58)	739	32	11	S (50) NS (50)	I, II, III	QX vs QX + RT vs QX + QT	Aparición Raynaud en 20% de pacientes con QT

Haugnes 2010(38)	990	31	19	No detallado	I, II, III	QX vs QX + RT vs QX + QT vs QX+RT+QT	Aumento de ECV un 8% en pacientes con QT
Dieckmann 2011(59)	33	37	< 1	No detallado	I, II, III	QT (platino)	Niveles de FvW aumentan tras la QT (p<0.002)
Altena 2011(60)	37	27	7	NS	II, III	QT (BEP, EP)	Disfunción diastólica respecto controles (p<0.0001)
Van Schinkel 2013(61)	14	34	<1	S (28.6) NS (14.3) M (57)	II, III	QT (BEP, EP)	Disfunción diastólica respecto controles (p<0.012)
De Haas 2013(47)	173	28	5	NS	II, III	QT (BEP, EP)	Aumento de síndrome metabólico respecto controles (OR 2.2)
González- Billalabeitia 2017(62)	416	32	<1	S (29.3) NS (53.6) M (17.1)	II, III	QT (BEP, EP)	9.1% de pacientes sufrieron ETV
Fung 2017(63)	952	31	5	S (26.6) NS (73.4)	II, III	QT (BEP, EP)	Actividad física como FP para ECV (OR 0.5)
Feldman 2018(64)	787	31	7	S (27) NS (73)	No detallado	QT (BEP, EP)	No diferencias en Framingham Score entre ambas QT

DX = diagnóstico; T = tiempo; S = seminoma; NS = no seminomatoso; M = mixto; QX = cirugía; RT = radioterapia; QT = quimioterapia; BEP = bleomicina, etopósido, platino; EP = etopósido, placlitaxel; RR= riesgo relativo; OR = odds ratio; FP = factor protector; ECV = enfermedad cardiovascular; IAM = infarto agudo de miocardio; VI = ventrículo izquierdo; GIM = grosor íntimo-medial; HTA = hipertensión arterial; ETV = enfermedad tromboembólica venosa

5. Arteriosclerosis subclínica

El concepto de arteriosclerosis subclínica hace referencia a un periodo de la historia natural del proceso arteriosclerótico durante el cual, en ausencia de signos y síntomas, existen alteraciones estructurales demostrables en los vasos. La progresión de las lesiones ateromatosas subclínicas es un requisito habitual previo a la aparición del evento clínico, tal y como puede apreciarse en la figura 4(65) Por definición, solo puede conocerse su existencia mediante procedimientos diagnósticos específicos. Tanto los FRCV como la enfermedad ateromatosa tienen carácter sistémico, por lo que el hallazgo de afectación vascular en un territorio también aporta información sobre el estado de la enfermedad en los demás (2). Además, la presencia de arteriosclerosis subclínica, desde un punto de vista práctico, permiten reclasificar a los pacientes que inicialmente están en riesgo bajo a intermedio o de intermedio a alto(66).

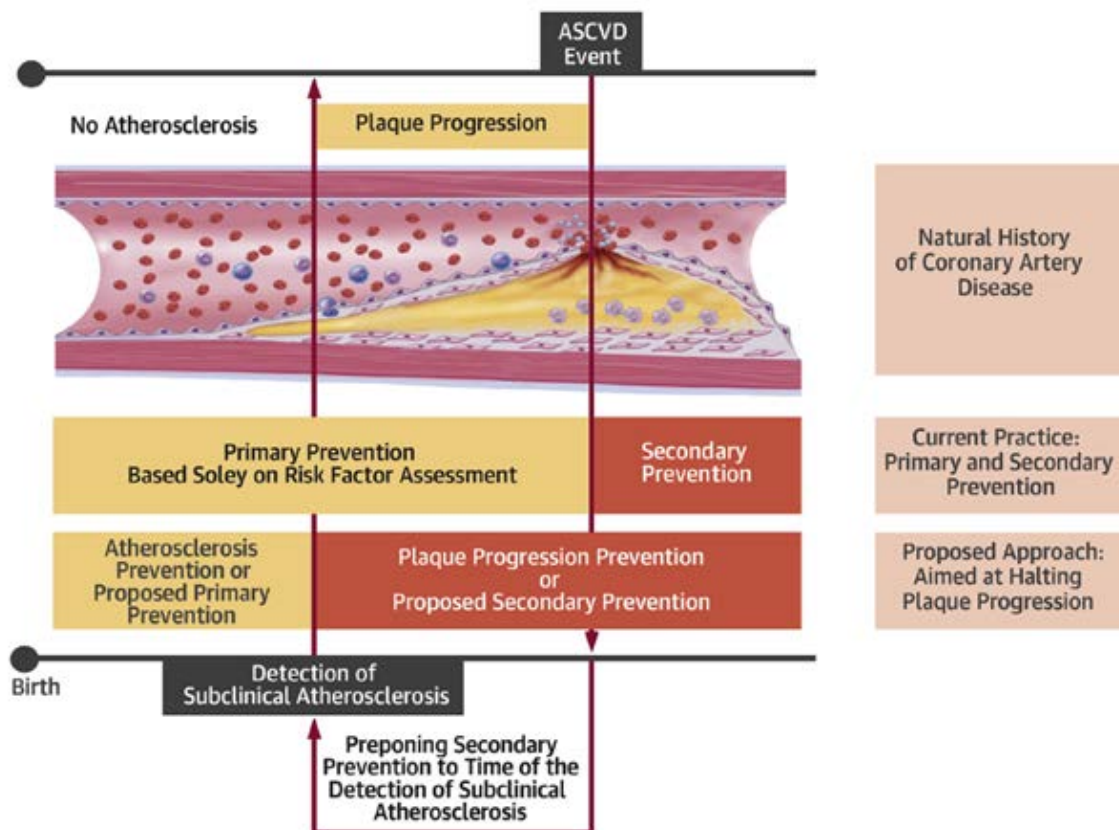


Figura 4. Prevención de eventos cardiovasculares mediante detección de arteriosclerosis subclínica. Tomado de Ahmadi A, Argulian E, Leipsic J, Newby DE, Narula J. From Subclinical Atherosclerosis to Plaque Progression and Acute Coronary Events: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2019 Sep;74(12):1608–17.

Las técnicas exploratorias no invasivas disponibles en clínica aportan información complementaria para la estimación del riesgo cardiovascular. Destacan la detección de placas a nivel carotideo o femoral usando ultrasonidos, la detección y grado de calcificación a nivel de las coronarias o de la aorta torácica o abdominal; y más recientemente la cuantificación del grado de inflamación arterial en los estudios con 18-FDG mediante PET.

- Ecografía Doppler carotídea: su objetivo es medir el grosor íntimo-medial (GIM) y detectar la presencia de placa arteriosclerótica. Supone un método sencillo, inocuo y fiable. La placa arteriosclerótica se define como una estructura focal que invade el lumen arterial al menos 0.5 mm; o bien un valor de al menos el 50% de la medición del GIM circundante o un engrosamiento > 1.5 mm medido desde la interfase media adventicia a la interfase íntima-lumen (67). Por otra parte, el GIM constituye una variable continua que aumenta con la edad y que difiere según el grupo étnico. Por ello, no se disponen de valores absolutos de normalidad, siendo necesario guiarnos por tablas de referencia. En España se han estudiado dichos valores en población sana, sin factores de riesgo cardiovasculares, y por grupos de edad (68).
- Ecografía Doppler femoral: en ella se exploran los mismos parámetros que en la ecografía carotídea.
- Tomografía axial computerizada para medir calcificación en aorta abdominal. Se realiza sin contraste y con menor radiación que la utilizada habitualmente. Para medir el depósito de calcio endovascular se usa el score de Agatston. Si bien los estudios que relacionan la calcificación de la aorta abdominal con la incidencia de eventos cardiovasculares aún son limitados, hay importantes indicios de que la detección de la placa arteriosclerótica en dicha localización aporta información útil en este sentido(69)(70) (71).
- PET/TC con 18-FDG. El radiofármaco 18-fluor-desoxi-glucosa es captado ávidamente por células inflamatorias, como las que rodean a las células tumorales, de ahí su utilidad en el estadiaje y evaluación de las neoplasias. Desde hace años, se conoce que el grado de inflamación de las arterias medido por PET es un predictor de eventos cardiovasculares en pacientes con neoplasias(72). En población sin neoplasias, la inflamación arterial es igualmente predictiva de eventos isquémicos(73)(74)(75)(76). En la actualidad existen directrices y protocolos para evaluar esta técnica en la investigación de la enfermedad vascular de naturaleza arteriosclerótica(77).



JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



1. Justificación

El cáncer testicular tiene unas excelentes tasas de curación (en torno al 95% en estadios iniciales y hasta un 80% en enfermedad metastásica) (22). Por ello, constituye el paradigma de las neoplasias curables, permitiendo un seguimiento a largo plazo que permite evaluar la arteriosclerosis subclínica en estos pacientes.

No existen recomendaciones sobre la necesidad de realizar pruebas para el diagnóstico de aterosclerosis subclínica en estos sujetos (48). En supervivientes de cáncer testicular, hay datos que apoyan la influencia de los tratamientos quimioterápicos en la futura aparición de eventos cardiovasculares (78). La cirugía en estos casos no parece aumentar dichos eventos, siendo la probabilidad de padecer ECV similar a individuos sanos no afectados de cáncer. Probablemente, más allá de la neoplasia en sí, sea el tratamiento quimioterápico al que se someten estos pacientes la principal causa de riesgo cardiovascular, siendo los derivados del platino los que se han asociado a un mayor riesgo de hipertensión arterial y obesidad transcurridos los primeros años de seguimiento (38). Como hemos visto, existen ya estudios que asocian directamente eventos cardiovasculares y cáncer germinal testicular, pero no así trabajos que analicen la arteriosclerosis subclínica en estos sujetos.

En nuestro conocimiento, este es uno de los pocos trabajos que analizan la arteriosclerosis subclínica mediante eco Doppler carótido-femoral y TC aortico abdominal, el síndrome metabólico, la esteatosis hepática y los hábitos higiénico dietéticos (ejercicio físico y dieta mediterránea) entre los pacientes que han superado un cáncer germinal testicular. El conocimiento de las diferencias respecto a una población no oncológica, supone una ventaja en el seguimiento evolutivo de estos pacientes, pudiendo establecer estrategias de prevención de posibles eventos cardiovasculares a medio-largo plazo.

2. Hipótesis

El haber sido sometido a tratamiento quimioterápico para un cáncer testicular aumenta el envejecimiento vascular y la arteriosclerosis silente.

3. Objetivos

- 1.- Evaluar presencia de arteriosclerosis subclínica mediante ecografía doppler carótidea y femoral, analizando GIM y presencia o no de placa en los diferentes territorios.
- 2.- Medición de depósito de calcio mediante score de Agatston mediante tomografía computarizada de aorta abdominal sin contraste y de baja radiación.
- 3.- Determinación analítica de parámetros relacionados con arteriosclerosis, esto es, bioquímica completa con perfil hepático y lipídico, PCR ultrasensible, APOB48, etc.
- 4.- Analizar el seguimiento de la dieta mediterránea de nuestra muestra empleando el cuestionario MEDAS, así como la actividad física realizada, mediante el cuestionario IPAQ.
- 5.- Estudiar el papel que ejercen los factores de riesgo cardiovasculares clásicos en el desarrollo de arteriosclerosis de estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODO



1. Diseño del estudio

Estudio analítico, transversal y observacional de casos y controles. Los casos fueron obtenidos del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga. Los controles, pareados por edad, provienen del Centro de Prevención de Riesgos Laborales de Málaga, perteneciente a la Consejería de Empleo de la Junta de Andalucía.

Se realizó a todos los sujetos, en un primer tiempo: historia clínica detallada, exploración física incluyendo parámetros antropométricos, cuestionarios de adherencia a dieta mediterránea (MEDAS) y nivel de actividad física (IPAQ); así como pruebas de imagen encaminadas a medir arteriosclerosis subclínica (ecodoppler carotídea-femoral y tomografía computerizada de aorta abdominal). En un segundo tiempo, se citaron para extracción de muestra sanguínea, obteniéndose los parámetros analíticos / inflamatorios incluidos en el estudio. Una parte de dichas muestras, correspondientes a la proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) y al índice HOMA-IR, fueron analizadas en el Laboratorio del Centro de Investigaciones Médico-Sanitarias (CIMES) de la Universidad de Málaga.

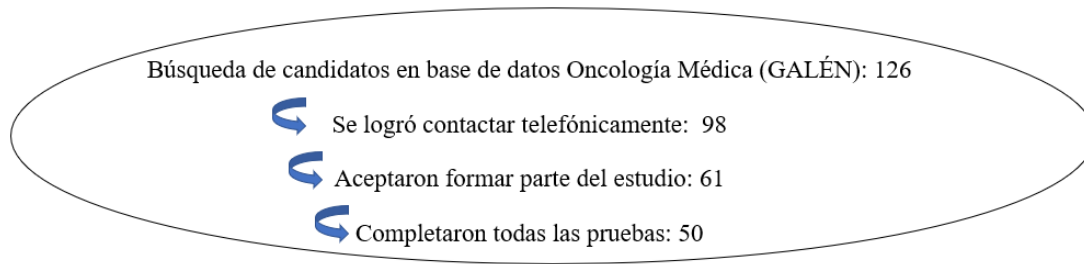
1.1. Reclutamiento de participantes

El estudio incluyó a 103 sujetos, desde marzo de 2017 hasta julio de 2018; 50 casos con tumor de células germinales (TCG) y 53 controles.

De una base inicial de 126 candidatos oncológicos, que seguían revisiones periódicas en el citado Servicio, se logró contactar telefónicamente con 98; de los cuales, 61 aceptaron participar inicialmente, siendo 50 los que completaron finalmente las pruebas complementarias incluidas en el protocolo del estudio (Figura 5).

Respecto a los 53 controles, fueron sucesivamente incluidos en el Centro de Prevención de Riesgos Laborales, cuando acudieron a realizar una revisión de salud, siempre que cumplieran los criterios de selección (ver más abajo) y firmaran el consentimiento informado. Aceptaron inicialmente participar 58, siendo 5 excluidos por no asistir a alguna de las pruebas complementarias.

Figura 5. Esquema de participación.



1.2 Criterios de inclusión

- Para los casos: varón > 18 años con antecedentes de cáncer germinal testicular tratado con quimioterapia.
- Para los controles: varones sin antecedentes oncológicos ni de enfermedad cardiovascular, de similar edad a los casos.

1.3 Criterios de exclusión

Tanto para los casos como para los controles, se excluyeron a los menores de 18 años, a las mujeres y a los sujetos con enfermedad oncológica activa.

2. Variables.

2.1 Variables clínicas

Se realizó una historia clínica exhaustiva, incluyendo:

- Datos demográficos: edad, estado civil.
- Antecedentes familiares de eventos cardiovasculares
- Hábito tabáquico: diferenciando entre fumador, no fumador y exfumador en el caso de llevar más de un año sin fumar.
- Hábito enólico: considerándose bebedor si consumieron más de dos unidades de bebida estándar (UBE) en un día o más de 14 a la semana. Una UBE se define como una cerveza o una copa de vino. Los combinados se contabilizan como dos UBE (79).

- Presencia de antecedentes médicos, años desde el diagnóstico y tratamiento farmacológico, interrogando sobre la presencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, enfermedad renal crónica, artritis reumatoide, enfermedad vascular (coronaria, cerebrovascular o arterial periférica), fibrilación auricular; así como consumo de antiagregantes o anticoagulantes.
- Historia oncológica (sólo en el grupo de casos) para definir el diagnóstico histológico (seminomatoso / no seminomatoso), los años transcurridos desde el diagnóstico y la quimioterapia recibida (carboplatino, etopósido + platino, bleomicina + etopósido + platino, otros, desconocido)
- Se utilizó el SCORE europeo (6)(5) para estimar el riesgo cardiovascular usando la calculadora disponible: <http://si.easp.es/csalud/RiesgoScore.aspx>.
- Para la definición de Síndrome Metabólico se utilizaron los criterios del Adult Treatment Panel-III-NCEP

2.2 Cuestionarios

Cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea

El Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS)(80) fue el cuestionario utilizado para medir el grado de adherencia a la dieta mediterránea en el estudio PREDIMED, estudio multicéntrico que demostró beneficios en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. La puntuación va de 0 a 14 indicando las puntuaciones más altas una mayor adherencia a la dieta mediterránea.

Cuestionario de actividad física

El cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ)(81) mide la actividad física en equivalentes metabólicos (METS), siendo un equivalente metabólico igual al gasto energético en reposo, y expresándose en METs minutos/ semanas. El cuestionario clasifica la actividad física en tres niveles: baja, moderada y alta. Siendo el nivel bajo el correspondiente a los sujetos sedentarios.

2.3 Variables antropométricas

Mediante un examen físico, que incluyó:

- Talla y peso, medidos mediante tallímetro y báscula clínica, calculándose a partir de ellos el índice de masa corporal (IMC).
- Perímetro abdominal
- Medida de la presión arterial en el brazo: se realizaron dos mediciones, la primera se desechó y la segunda se anotó, utilizando un aparato automático validado (OMROM M4-I, Omron Electronics)

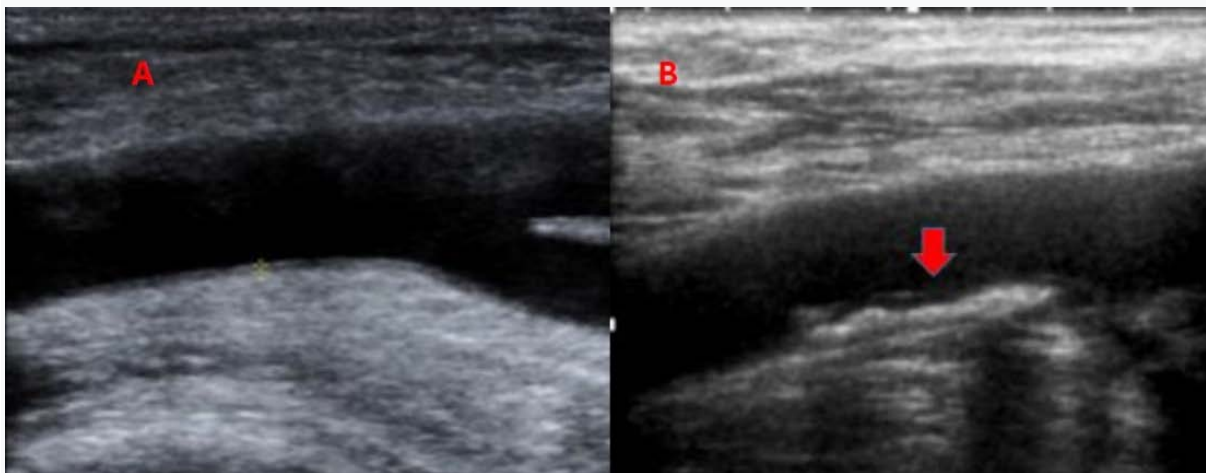
2.4 Variables analíticas

Después de un ayuno nocturno, se obtuvieron muestras de sangre y se realizaron análisis hematológicos (hemoglobina, volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular media, amplitud de distribución eritrocitaria, plaquetas, leucocitos totales) y bioquímicos básicos (glucosa, insulina, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, ácido úrico, creatinina, filtrado glomerular estimado, urea, bilirrubina total, aspartato- aminotransferasa, alanina-aminotransferasa, gamma-glutamil-transpeptidasa, bilirrubina total, hierro, PCRus). Se utilizó el sistema de análisis Siemens Dimension Vista System Flex en el laboratorio clínico del Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Una muestra se congeló inmediatamente y se envió para el posterior análisis de PCRus insulina, apolipoproteína B (ApoB) y apolipoproteína B48 (analizador automático Mindray, usando kits comerciales) en el Centro de Investigaciones Médico-Sanitarias (CIMES) de la Universidad de Málaga. La resistencia a la insulina se calculó utilizando el modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina (HOMA-IR)(82).

2.5 Variables radiológicas

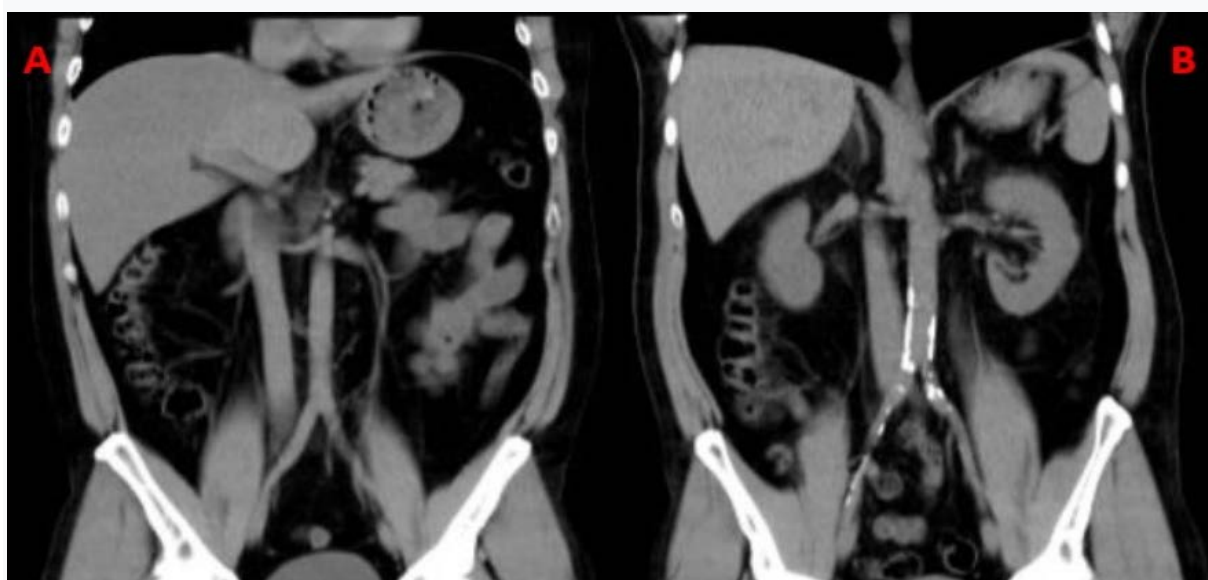
Para evaluar la arteriosclerosis subclínica todos los pacientes se sometieron a una ecografía doppler carotídea y femoral (Siemens Sonoline Antares 10 mH). Los segmentos ecográficos estudiados incluyeron desde el segmento distal de la arteria carótida común hasta el segmento proximal de la arteria carótida interna y externa, así como ambas arterias femorales comunes hasta su bifurcación. Definimos la presencia de placa de acuerdo con los criterios PESA (83): protrusión endoluminal superior a 0.5 mm, grosor íntima-media (IMT) superior al 50% respecto a la zona proximal, y / o IMT de 1.5 mm entre adventicia y luz endoluminal (Figura 6)

Figura 6. (A) Arteria femoral de un sujeto control. (B) Arteria femoral de un sujeto del grupo TCG con una placa arteriosclerótica.



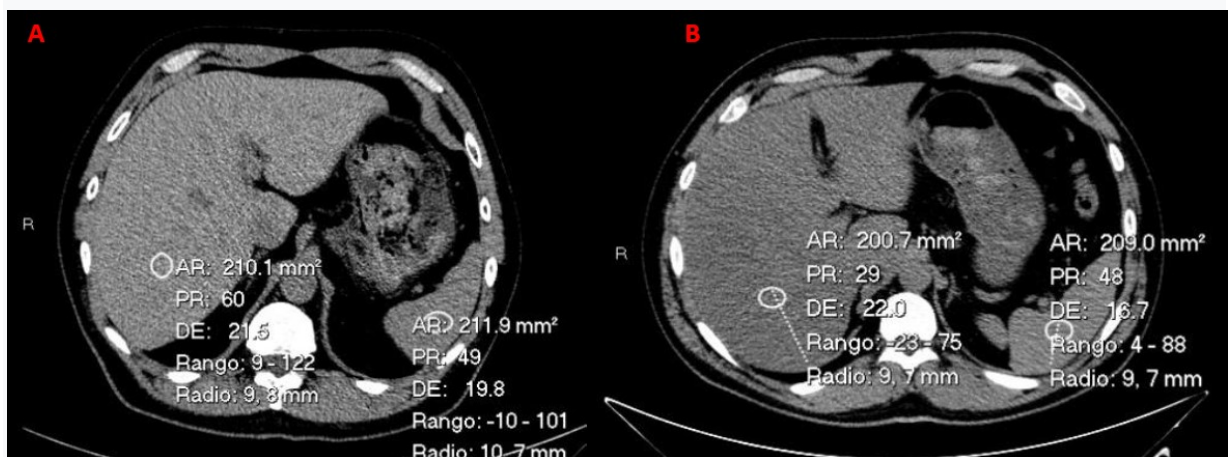
La puntuación de calcio en la aorta abdominal (AACS) se evaluó mediante tomografía computarizada con bajas dosis de radiación y sin contraste (CT; Philips Brilliance CT 64-slice) (Figura 7). El calcio se midió utilizando la puntuación de Agatston (84). La medición anormal de calcio se clasificó como leve (1–100 unidades Hounsfield [HU]), moderado (101–400 HU) o grave (> 400 HU) (85) (86). Dividimos la aorta abdominal en tres áreas (Zona 1: desde un cm por encima del tronco celíaco hasta un cm por debajo de las arterias renales; Zona 2: desde un cm por debajo de las arterias renales hasta un cm por encima de la bifurcación aortoiliaca; Zona 3: desde un cm por encima de la bifurcación aórtica hasta un cm por debajo de ella). Los pacientes y controles con placa detectada en el examen de ultrasonido, o un AACS anormal, se clasificaron como arteriosclerosis subclínica (AS). Todos los estudios fueron llevados a cabo, en todos los casos, por el mismo especialista en Radiología, que desconocía a qué grupo pertenecían los sujetos del estudio.

Figura 7. (A) Reconstrucción MIP (proyección de máxima intensidad de contraste) coronal de aorta abdominal (7 mm de espesor) sin arteriosclerosis. (B) Reconstrucción MIP coronal de aorta abdominal con depósito de calcio.



Los parámetros de TC para evaluar el hígado graso incluyen el valor de atenuación absoluto (Unidades Hounsfield [UH] hepáticas) y la diferencia del valor de atenuación entre el hígado y el bazo (UH hígado-bazo). Los valores límite de 48 HU hepáticas y una diferencia hígado-bazo de -2, se asocian con una especificidad diagnóstica del 100% para esteatosis hepática moderada-severa (Figura 8) (87) (88).

Figura 8. (A) Sujeto control sin esteatosis hepática. (b) Superviviente de TCG con esteatosis hepática.



3. Cálculo del tamaño muestral

El tamaño de la muestra se calculó para obtener una potencia de 0.8, un nivel de significación de 0.05, asumiendo que la hipótesis nula es de 0,57 mm para el IMT en el grupo de control; y la media estimada de 0,63 mm en el grupo GCT, con una desviación estándar de la población de 0.15, lo que supone 50 sujetos por grupo.

4. Análisis estadístico

La información se procesó utilizando el software SPSS 22.0 (IBM). Los datos se muestran como media \pm DE, mediana (rango intercuartil) o valor absoluto y porcentaje. Todos los parámetros fueron probados para normalidad. Para comparar entre grupos, se aplicaron la prueba t de Student o Mann-Whitney en el caso de no paramétricas. Se utilizó la prueba χ^2 para comparar frecuencias entre grupos. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. Para evaluar qué factores se asociaron de modo independiente con arteriosclerosis subclínica, se realizó un análisis de regresión binaria progresivo (Wald), considerando como variable dependiente la arteriosclerosis subclínica; y como variables independientes todos los demás factores analizados.

5. Aspectos éticos.

Se aplicaron los principios éticos recogidos en la última revisión de la declaración de Helsinki; y las normas de buena práctica clínica. Todos los participantes otorgaron su consentimiento informado por escrito. Se les garantizó la confidencialidad (según la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999), así como que la información recogida sería empleada únicamente con fines académicos. Cada caso contó con un código de identificación que es el que figura en las bases de datos. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Virgen de la Victoria de Málaga el 21 de julio de 2016.

RESULTADOS



1. Participantes del estudio

El estudio incluyó a 103 participantes, con una edad media de 48.5 ± 7.2 años; 50 supervivientes de TCG (edad media 49.5 ± 7.6 años), y 53 controles sanos (edad media 47.5 ± 6.7 años). Prácticamente la mitad de los pacientes tenían un tumor seminomatoso y la otra mitad no seminomatoso. La mayoría (78%) fueron tratados con esquemas de quimioterapia basados en platino. Los sujetos restantes, o bien recibieron otros esquemas (18%), o no fue posible filiar el tratamiento recibido (2 pacientes). Todos los participantes eran varones caucásicos. Los pacientes fueron incluidos con una media de $14 \pm 6,8$ años después del diagnóstico.

2. Características generales

Se detectaron en ambos grupos prevalencias similares de hipertensión, diabetes y síndrome metabólico, así como el nivel de riesgo cardiovascular (RCV) evaluado por el sistema SCORE. Se observó una mayor frecuencia de fumadores y exfumadores en el grupo TCG; así como una menor adherencia a la dieta mediterránea en comparación con los controles. En términos de actividad física, las puntuaciones del IPAQ fueron más altas en el grupo control que en el grupo TCG ($p < 0.05$). Los pacientes TCG tenían mayor peso corporal y perímetro abdominal que los controles ($p < 0.05$ y $p = 0.06$, respectivamente). En cuanto a la prevalencia del síndrome metabólico, la presencia de participantes con ≥ 3 factores fue similar en ambos grupos (89). Se recogieron otros parámetros, no incluidos en la tabla: raza (100% caucásicos), estado funcional de los supervivientes oncológicos (ECOG 0 en todos los sujetos); así como el estado civil de los participantes (75% casados en grupo control; 62% en el grupo TCG). Los datos demográficos así como las características generales se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4. Datos clínicos generales

	Total (103)	Controles (53)	Pacientes (50)
Edad (años)	48,5 (7.2)	49,5 (7.6)	47,5 (6.7)
Edad (diagnóstico)			33,2 (8.5)
Años desde el diagnóstico			14,3 (6,8)
HISTOLOGÍA (%)			
Seminomatoso			24 (48)
No seminomatoso			26 (52)
TRATAMIENTO (%)			
Carboplatino			9 (18)
Etoposido + Platino			8 (16)
Bleomicina+ Etoposido+ Platino			22 (44)
Otros			9 (18)
Desconocido			2 (4)
COMORBILIDADES (%)			
Fumadores	18 (17,5)	8 (15,1)	10 (20)
Exfumadores	23 (22,3)	10 (18,9)	13 (26)
Bebedores	8 (7,8)	5 (9,4)	3 (6)
Hipertensión arterial	19 (18,4)	9 (17)	10 (20)
Diabetes mellitus	5 (4,9)	2 (3,8)	3 (6)
Dislipemia	22 (21,4)	13 (24,5)	9 (18)
Síndrome metabólico	28 (27)	15 (27)	13 (26)
RIESGO CARDIOVASCULAR			
SCORE	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)
SCORE ≥ 5 (%)	10 (9,7)	6 (11,32)	4 (8)
Alto riesgo cardiovascular (%)*	12 (11,6)	6 (11,3)	6 (12)
Historia familiar de enfermedad coronaria ²	20 (19,4)	14 (26,4)	6 (12)
MEDAS	9,17 (2,5)	9,45 (2.63)	8,86 (2,33)
Adherencia a dieta mediterránea (%)	76 (74)	43 (81)	33 (66)
IPAQ (%)¹			
Baja actividad física	15 (14,6)	4 (7,5)	11 (22)
Moderada actividad física	44 (42,7)	23 (43,4)	21 (42)
Alta actividad física	44 (42,7)	26 (49,1)	18 (36)
Peso (Kg)¹	83,5 (11,16)	81,4 (9,86)	85,7 (12,11)
Indice masa corporal (Kg/m)	27,6 (8,48)	26,85 (3,17)	26,91 (3,39)
Perímetro abdominal (cm)²	100 (12)	98 (9)	103 (15)
TAS (mm Hg)	134 (13)	133 (11)	135 (15)
TAD (mm Hg)	86 (9)	85 (8)	88 (10)

1: p < 0.05. 2: p = 0.06

Los datos se muestran como media (DE) o valor absoluto (%)

*: score > 5%, diabeticos y antecedentes de enfermedad cardiovascular.

MEDAS = Mediterranean Diet Score. IPAQ: International Physical Activity Questionnaire.

TAS = Tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica.

3. Características analíticas

Los pacientes del grupo TCG tenían valores de hemoglobina, plaquetas y gamma-glutamyltranspeptidasa (GGT) más elevados; y un colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL) más bajo que los controles ($p < 0.05$). En el resto de parámetros estudiados no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. También se obtuvo una muestra de orina (análisis sistemático y sedimento) de todos los sujetos del estudio, no detectando anomalías, ni diferencias entre ambos grupos. La Tabla 5 muestra los principales datos analíticos.

Tabla 5. Datos analíticos

	Total (103)	Controles (53)	Pacientes (50)
Hb (g/ dL) ¹	15,28 (1,8)	14,93 (2,17)	15,66 (1,2)
VCM (fL)	89,91 (6,94)	90,73 (6,4)	89,04 (7,45)
HCM (pg)	29,85 (2,44)	29,58 (2,4)	30,13 (2,46)
RDW (%)	13,3 (1,03)	13,6 (0,77)	12,9 (1,16)
Plaquetas (x10x9/L) ¹	239669 (62304)	227792 (65569)	252260 (6600)
Leucocitos totales (x10x9/L)	6550 (1788)	6611 (1790)	6527 (1803)
Neutrófilos (x10x9/L)	3722 (1490)	3668 (1511)	3781 (1481)
Glucosa (mg/dL)	94 (9)	93 (7)	94 (11)
Insulina (µmol/L)	9.13 (5.88)	8.19 (4.7)	10.93 (6.83)
Colesterol total (mg/dL)	195 (33)	194 (33)	196 (34)
Colesterol HDL (mg/ dL) ¹	53 (14)	58 (14)	48 (12)
Colesterol LDL (mg/ dL)	117 (29)	114 (28)	121 (29)
Triglicéridos (mg/ dL)	123 (73)	115 (62)	132 (83)
Acido úrico (mg/ dL)	5,7 (1,52)	5,79 (1,22)	5,78 (1,8)
Creatinina (mg/ dL)	0,9 (0,15)	0,86 (0,11)	0,94 (0,17)
FG (CKD-EPI) (ml/min/1,73 m ²)	87 (6)	89 (3)	85 (8)
Urea (mg/dL)	35 (10)	34 (8)	37 (11)
Bilirrubina total (mg/ dL)	0,7 (0,3)	0,75 (0,33)	0,64 (0,3)
GOT (U/ L)	28 (9)	27 (7)	33 (14)
GPT (U/ L)	33 (16)	30 (15)	36 (17)
GGT (U/ L) ¹	26 (16-42.25)	19 (14-30)	38 (21-57)
Hierro (µg/ dL)	97 (36)	94 (35)	99 (37)
PCR us (mg/L)	1.92 (0.71-3.17)	1.99 (0.61-2.75)	1.88 (0.91-3.55)
APOB (mg/dL)	103 (15)	104 (16)	103 (14)
APOB48 (mg/dL)	7.71 (3.79)	7.50 (2.65)	7.92 (4.71)
HOMA-IR ²	2.14 (1.48)	1.90 (1.16)	2.40 (1.73)

¹ $p < 0,05$; ² $p = 0,08$

Los datos se muestran como media (DE), excepto GGT y PCRus, como mediana (rango IQ)

Factores de conversión del Sistema Internacional: para convertir glucosa a mmol / l se multiplicó por 0.0555; colesterol por 0.02586; triglicéridos por 0.01129; urea por 0.357. Para convertir creatinina a µmol / l se multiplicó

por 88.4; ácido úrico por 59.48; bilirrubina por 17.1 y hierro por 0.179. Para convertir la proteína C reactiva en nmol / l se multiplicó por 9.524; Para convertir la insulina a pmol / l se multiplicó por 7.175.

4. Características radiológicas

El GIM medio fue casi idéntico en ambos grupos; sin embargo, hubo tendencia a una mayor prevalencia de placas en el grupo TCG en comparación con los controles, alcanzando significación estadística en la arteria femoral derecha ($p < 0.05$). Si analizamos todas las placas encontradas en la ecografía, se identificaron 32 (15%) placas en los 212 territorios arteriales investigados en el grupo control, mientras que en el grupo TCG se encontraron 57 (28%) en los 200 territorios explorados ($p < 0.05$). El grupo TCG tuvo un score de calcio más alto que los controles en el Área 1 (la parte superior de la aorta abdominal; $p < 0.05$). En otras áreas, el depósito total de calcio así como el score anormal fue similar en ambos grupos. La esteatosis hepática fue significativamente mayor en el grupo TCG que en los controles ($p < 0.05$). La tabla 6 muestra los hallazgos ecográficos y tomográficos.

Presencia de placa en todos los territorios

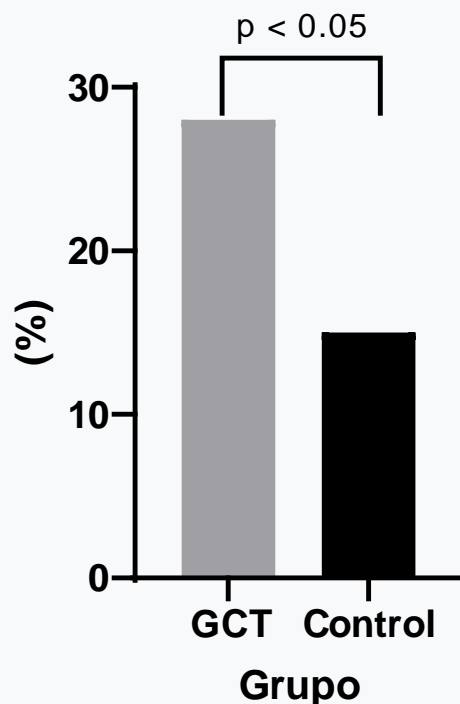


Figura 9. Presencia de placas en grupo TCG versus controles ($p < 0.05$)

Tabla 6. Datos radiológicos

	Total (103)	Controles (53)	Pacientes (50)
Ultrasonido			
ACCD			
GIM (mm)	0,78 (0,17)	0,80 (0,19)	0,76 (0,15)
Placa (%)	24 (16)	10 (19)	14 (28)
ACCI			
GIM (mm)	0,79 (0,17)	0,80 (0,17)	0,78 (0,17)
Placa (%)	18 (12)	8 (15)	10 (20)
AFD			
GIM (mm)	0,82 (0,35)	0,80 (0,36)	0,84 (0,34)
Placa (%) ¹	27 (18)	9 (17)	18 (36)
AFI			
GIM (mm)	0,84 (0,34)	0,85 (0,35)	0,83 (0,32)
Placa (%)	30 (20)	15 (28)	15 (30)
GIM media	0,81 (0,20)	0,81 (0,20)	0,80 (0,19)
Total placas (%) ¹	89 (21)	32 (15)	57 (28)
TC Abdominal			
Área 1 (Ag) ¹	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-1,37)
Área 2 (Ag)	0 (0-51,2)	0 (0-32,5)	0 (0-117,45)
Área 3 (Ag)	0 (0-142,3)	0 (0-71,6)	0 (0-277,85)
Total (Ag)	0 (0-296,6)	0 (0-171)	0 (0-455,07)
SCAA anormal (%)	48 (46,61)	23 (43,4)	25 (50)
Esteatosis hepática ¹	20 (19,4)	6 (11,3)	14 (28)

1: $p < 0.05$.

Los datos se muestran como media (DE), mediana (rango IQ) y valor absoluto (%).

ACCD: arteria carótida común derecha. ACCI: arteria carótida común izquierda.

AFD: arteria femoral derecha. AFI: arteria femoral izquierda.

GIM: grosor intimo-medial. SCAA: score de calcio de aorta abdominal.

5. Asociación de variables con arteriosclerosis subclínica

Solo la edad, ApoB, colesterol HDL, tabaquismo e hipertensión se asociaron a arteriosclerosis subclínica; ser superviviente de TCG y la exposición a quimioterapia o radioterapia no lo fueron (Tabla 7).

Tabla 7. Análisis de regresión lineal tomando arteriosclerosis subclínica como variable dependiente

Factor	OR (intervalo de confianza 95%)
Edad (años)	1.154 (1.053-1.264)
HDL colesterol (mmol/L)	0.929 (0.887-0.973)
Apolipoproteína B (mg/dL)	1.068 (1.039-1.146)
Tabaquismo	13.290 (2.370-74.512)
Hipertensión	16.00 (1.840-138.402)

Variables incluidas en el modelo de regresión lineal, que no mostraron asociación independiente con la aterosclerosis subclínica.

DISCUSIÓN



1. Diferencias en riesgo cardiovascular y hábitos de vida

Es bien conocido el incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) en pacientes que han padecido un tumor testicular. En dicha situación influye, de un lado, la toxicidad de los tratamientos utilizados (quimioterapia/radioterapia) y, de otro, la modificación de los hábitos de vida saludables.

Para medir el riesgo cardiovascular (RCV) en individuos sin antecedentes de ECV, es de gran utilidad el uso de tablas de riesgo, que estiman el riesgo absoluto de acontecimientos cardiovasculares a los 10 años. En nuestro trabajo hemos usado la calculadora SCORE, basada en el estudio homónimo desarrollado en Europa con participación de doce países (5), sin que hayamos encontrado diferencias significativas entre ambos grupos en ninguna de las categorías de riesgo, incluida el “alto RCV”, que incluye de modo “directo” a pacientes diabéticos y con ECV; además de aquellos con SCORE > 5%. Sin embargo, sí resultó significativo el antecedente familiar de enfermedad coronaria en el grupo control ($p = 0.06$). En nuestro conocimiento no hay ningún estudio que analice comparativamente, como hace el presente trabajo, dicho antecedente en supervivientes de TCG.

Feldman y su equipo fueron los primeros en analizar el riesgo cardiovascular a largo plazo utilizando la escala de Framingham. Para ello estudiaron un total de 787 supervivientes de TCG con una edad de media de 37.3, de los cuales 284 recibieron EP x 4, 342 BEP x 3 y 161 BEP x 4. Como hallazgos relevantes, demostraron niveles más elevados de PAS (126 mm Hg) respecto a los controles (119 mm Hg), resultando estadísticamente significativo ($p < 0.01$). En el análisis multivariante, no se objetivaron diferencias en cuanto al Framingham score entre los subgrupos de quimioterapia; sin embargo, el nivel de formación académica ($p < 0.01$), así como el sedentarismo ($p < 0.06$), sí se correlacionaron con un riesgo elevado (64).

Respecto a las cifras de presión arterial, está descrito un peor control, y mayor prevalencia de hipertensión, en pacientes con TCG seguidos durante una media de 19 años(38); sin embargo, en nuestro trabajo, con una media de 14 años postdiagnóstico, no se objetivaron diferencias en este sentido; posiblemente justificada por la diferencia de tamaño muestral entre ambos estudios.

Aunque puede estimarse el RCV a más largo plazo (lifetime risk)(90), no existe acuerdo en la práctica sobre el dintel a partir del cual considerar a un individuo como de alto RCV en base a ello, circunstancia que limita su uso.

Respecto a los hábitos de vida de los sujetos incluidos, no hubo diferencias en lo que a hábitos tóxicos se refiere (tabaquismo, enolismo), aunque sí en los hábitos considerados saludables. Son bien conocidos los beneficios del ejercicio físico en pacientes oncológicos a la hora de evitar la astenia (91), confirmado en supervivientes de TCG (92). Sin embargo, diversos factores (estrés, situación emocional...) pueden condicionar en estos sujetos un bajo nivel de actividad física; observado en nuestro grupo de supervivientes de TCG respecto los controles ($p < 0.05$).

Por otra parte, en cuanto a la dieta mediterránea, está bien establecida su relación inversa con la aparición de enfermedades cardiovasculares y oncológicas (93)(94). En nuestra serie, hubo cierta tendencia (no significativa) a una menor adherencia a la dieta mediterránea por parte del grupo TCG. No hemos encontrado estudios que correlacionen la calidad de la dieta en esta subpoblación, aunque sí en pacientes oncológicos de cualquier índole a largo plazo (95).

2. Diferencias analíticas y síndrome metabólico (SMet.)

Los sujetos con TCG mostraron valores de hemoglobina y plaquetas significativamente más elevados que el grupo control, hallazgo sobre el que no hemos encontrado antecedentes en la literatura. Por otra parte, en el grupo TCG se observaron niveles más bajos de HDL colesterol; y una mayor prevalencia de obesidad abdominal respecto a los controles, aunque no hubo diferencias entre ambos grupos en los sujetos que reunían 3 o más criterios de SMet. Otros autores han observado aumento en la prevalencia del SMet. en pacientes curados de cáncer testicular (56), asociando dicho hallazgo con el uso de cisplatino, y con el hipogonadismo (96)(97)(46). Ya se ha comentado que el SMet., por un mecanismo multifactorial: estado protrombótico y proinflamatorio, a los que se suman el aumento de la ingesta calórica y la inactividad física, se considera por algunos autores como la principal conexión entre el tratamiento del cáncer y la ECV.

Respecto a la PCR, considerada un predictor de enfermedad cardiovascular (98), en tanto que su elevación mantenida, en ausencia de otro proceso inflamatorio, puede ser consecuencia del estado inflamatorio crónico que caracteriza a la arteriosclerosis. También se ha analizado su utilidad como marcador en la prevención de segundas neoplasias, con resultados dispares y contradictorios en pacientes con cáncer colorrectal y cáncer de mama (99)(100); sí se ha descrito, en cambio, cierta asociación en neoplasias pulmonares, siempre que el nivel de PCR fuese superior a 3 mg/ L (101). En nuestro trabajo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el nivel de PCR entre ambos grupos. Sin embargo, Wethal et al, sugieren que la PCR tiene un papel como predictor de ECV, así como de una segunda neoplasia, en supervivientes de cáncer testicular (102).

La apolipoproteína B48, proteína fundamental de los quilomicrones y sus metabolitos (103)(104) se ha asociado, tanto en ayunas como en estado postprandial, con aterosclerosis subclínica (AS) en numerosos estudios en población diabética (105)(106) y no diabética (107)(108). Sin embargo, la apolipoproteína B48 no se asoció con AS en nuestro trabajo, incluso tras excluir ApoB del modelo de regresión. Esta falta de asociación puede estar relacionada con la ausencia de sujetos con hipertrigliceridemia en el grupo TCG. En nuestro conocimiento, no existen estudios que midan los niveles de ApoB48 en supervivientes de cáncer testicular.

3. Diferencias en arteriosclerosis subclínica

El principal hallazgo de nuestro estudio fue la observación de que, tras un seguimiento medio de 14 años, los supervivientes de TCG mostraron una clara tendencia hacia una mayor presencia de arteriosclerosis subclínica (AS) que los controles pareados por edad, alcanzando significación estadística en el número total de placas encontradas en los territorios arteriales explorados por ecografía doppler; así como en el área proximal de la aorta abdominal (SCAA). Estos hallazgos pueden explicarse, al menos parcialmente, porque los factores de riesgo vascular (FRV: tabaquismo, hipertensión, ApoB y colesterol HDL bajo), asociados con AS en el análisis multivariante; y los datos relacionados con el estilo de vida (adherencia a la dieta mediterránea, ejercicio físico) fueron más desfavorables en el grupo TCG respecto a los controles.

Está bien establecido en estudios clásicos que el grosor íntimo-medial carotídeo es una medida representativa de la arteriosclerosis de un individuo, que se relaciona con la presencia de factores de riesgo cardiovasculares (109) y con el riesgo de desarrollar ECV (110)(111). Sin embargo, no son pocos los trabajos que avalan una mayor rentabilidad diagnóstica a nivel de las arterias femorales, tanto en la detección de placas arterioscleróticas como en la medición del espesor íntimo-medial (112)(113). Dicho esto, lo que parece obtener mejores resultados en la detección de arteriosclerosis, es el estudio de ambos territorios (114). Por ello, fue la estrategia seguida en nuestro estudio, mostrando mayor porcentaje de placas (28% vs 15% $p < 0,05$) en el grupo TCG, resultando más relevante a nivel de la arteria femoral derecha ($p < 0,05$).

Respecto la calcificación aórtica abdominal, un metaanálisis que analiza 10 estudios, concluye que dicha medición puede considerarse factor predictor de ECV (115). Además, está bien descrita la asociación entre el cáncer y la calcificación arterial, concretamente Wihitlock et al., estudiaron 3122 sujetos y demostraron que la incidencia de calcificación coronaria era superior en pacientes oncológicos que en no oncológicos, con un riesgo relativo de 1.29 ($p = 0.01$) en varones y 1.32 ($p = 0.04$) en mujeres (116). Si bien hay algún caso clínico publicado al respecto (117), no hay, en nuestro conocimiento, estudios amplios que analicen la calcificación aórtica en supervivientes de TCG.

Por otra parte, todos los pacientes del grupo TCG recibieron tratamiento quimioterápico, y es bien sabido que la ECV, y una segunda neoplasia, son más frecuentes en los supervivientes de tumores testiculares a largo plazo(118). Se conoce que a pesar de la mejora en los agentes quimioterápicos, el riesgo potencial de malignización sigue presente (119). Se ha asociado un mayor riesgo de ECV con la quimioterapia (carboplatino o cisplatino más etopósido más bleomicina) y radioterapia utilizada en el tratamiento de la enfermedad (52)(39)(38)(120). Por esta razón, no podemos excluir el papel de los fármacos en la arteriosclerosis de los pacientes. Sin embargo, encontramos otros factores que pueden contribuir: el análisis de los datos de regresión binaria encontró asociación independiente con los principales FRV, como la edad, el tabaquismo, la hipertensión, ApoB y colesterol HDL, como era de esperar.

Es bien conocida la importancia de estos FRV en el desarrollo de posibles eventos; no en vano forman parte de las tablas de estimación de riesgo más usadas, tales como Framingham (121), SCORE europeo (5) o Q-RISK (122).

4. Diferencias en esteatosis hepática

Los niveles más elevados de GGT, con niveles normales de fosfatasa alcalina, encontrada en el grupo TCG, constituye un hallazgo común en la esteatosis hepática (123); de hecho, el examen tomográfico reveló que el hígado graso era significativamente más prevalente en el grupo TCG que en los controles. Debido a que el enolismo no era más frecuente en los supervivientes oncológicos, podemos plantear que estos sujetos desarrollaron esteatosis hepática no alcohólica, entidad habitualmente relacionada con la obesidad abdominal y el síndrome de resistencia a la insulina (124). Concordante con ello, el HOMA-IR, comparativamente con los controles, fue superior en el grupo TCG ($p = 0.08$). Está documentada la relación entre la inflamación sistémica, índice de resistencia a la insulina y mortalidad por todas las causas en pacientes oncológicos (125)(126).

Tras una meticulosa revisión de la literatura, no encontramos ninguna asociación entre quimioterapia o radioterapia y el riesgo de desarrollar esteatosis hepática no alcohólica; por lo tanto, podría sugerirse que esta condición está relacionada con el menor ejercicio físico y la mayor presencia de obesidad abdominal en los supervivientes de TCG. La esteatosis hepática no alcohólica se ha vinculado a un mayor riesgo de AS (127) y eventos cardiovasculares en la población general (128)(129). Es considerada, además, la manifestación hepática del síndrome metabólico (130). En la literatura consultada, abundan estudios que relacionan la esteatosis hepática no alcohólica con el hepatocarcinoma(131); no así con otros tumores como el testicular.

5. Fortalezas y limitaciones de nuestro estudio

Nuestro estudio presenta las siguientes **fortalezas**:

Todos los sujetos del estudio fueron historiadados y explorados por el mismo médico internista (doctorando); además, en lo que respecta a las pruebas radiológicas (ecografía carotídeo-femoral y TC aorta abdominal con medición del score de calcio) fueron realizadas por el mismo radiólogo, que no conocía la distribución de sujetos según el grupo. Respecto de los participantes provenientes de Oncología, fueron reclutados de la consulta monográfica de

tumores testiculares; de ellos, casi el 80% recibieron terapia basada en platino. La similitud en la edad entre casos y controles también es un dato favorable a la hora de extraer conclusiones.

Por último, resaltar que, si bien hay numerosos estudios de eventos cardiovasculares a medio-largo plazo en supervivientes de tumores testiculares, son pocos los trabajos que detectan la arteriosclerosis silente en estos sujetos, con el potencial beneficio que supone dicho diagnóstico en individuos aún asintomáticos.

En cuanto a las **limitaciones**, podemos destacar:

El limitado tamaño muestral, a pesar de ser considerado suficiente según los cálculos preliminares llevados a cabo. Todo apunta a que un mayor número de sujetos en cada grupo amplificaría las diferencias encontradas. Por otra parte, hay que tener en cuenta que una enfermedad común, como la arteriosclerosis, puede verse modificada por otros factores no medidos, pero presentes, en la población de estudio. Quizá proyectos futuros, con mayor número de pacientes y controles, podrán confirmar y fortalecer los resultados de nuestro trabajo.

CONCLUSIONES



- Este estudio demuestra que los pacientes que han sobrevivido a un cáncer germinal testicular, a los 14 años de seguimiento, presentan mayor grado de arteriosclerosis subclínica que los controles sanos pareados por edad.
- Los supervivientes de cáncer germinal testicular mostraron una tendencia hacia un mayor grosor íntimo-medial (GIM), así como mayor presencia de placas arterioscleróticas respecto de los controles. También mostraron una mayor puntuación de calcio, medido mediante el score de Agatston, en la aorta abdominal.
- Los supervivientes de cáncer testicular, respecto a los controles, mostraron mayor circunferencia de cintura, resistencia a la insulina (HOMA-IR) y esteatosis hepática; junto a menor actividad física y colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL), alcanzando significación estadística en todos ellos.
- Los factores de riesgo vascular comunes se asociaron, en el análisis multivariante, con arteriosclerosis subclínica. Una tasa más alta de arteriosclerosis subclínica en los supervivientes de cáncer testicular se asoció con parámetros de riesgo metabólico y estilo de vida clásicos.
- Este estudio no permite excluir un efecto deletéreo de la exposición a la quimioterapia en el desarrollo de la arteriosclerosis en estos pacientes.



BIBLIOGRAFÍA



1. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* [Internet]. 2000 Sep 14;407(6801):233–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11001066>
2. Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Masana L, Ascaso JF, Valdivielso P. Standards for global cardiovascular risk management arteriosclerosis. *Clin e Investig en Arterioscler Publ Of la Soc Esp Arterioscler*. 2019 Jul;31 Suppl 1:1–43.
3. McGill HCJ, McMahan CA. Starting earlier to prevent heart disease. Vol. 290, *JAMA*. United States; 2003. p. 2320–2.
4. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith SJ, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*. 1999 Sep;100(13):1481–92.
5. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* [Internet]. 2003 Jun [cited 2018 Dec 3];24(11):987–1003. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12788299>
6. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representati. *Atherosclerosis*. 2016 Sep;252:207–74.
7. No Title. Atlanta (GA); 2010.
8. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ*. 1998 Apr;316(7137):1043–7.
9. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep;39(33):3021–104.
10. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. *Arch Intern Med*. 1993 Mar;153(5):598–615.
11. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013 Sep;310(9):959–68.
12. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet (London, England)*. 2002 Dec;360(9349):1903–13.
13. Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH, et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: executive summary of a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and . *Eur Hear journal Cardiovasc Pharmacother*. 2017 Oct;3(4):235–50.
14. Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, Coker LH, Coresh J, Davis SM, et al.

Associations Between Midlife Vascular Risk Factors and 25-Year Incident Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. *JAMA Neurol.* 2017 Oct;74(10):1246–54.

15. Borén J, Williams KJ. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity. *Curr Opin Lipidol.* 2016 Oct;27(5):473–83.
16. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet (London, England).* 2010 Nov;376(9753):1670–81.
17. Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving H-H, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia.* 2016 Nov;59(11):2298–307.
18. Purdue MP, Devesa SS, Sigurdson AJ, McGlynn KA. International patterns and trends in testis cancer incidence. *Int J cancer.* 2005 Jul;115(5):822–7.
19. Bray F, Richiardi L, Ekbom A, Pukkala E, Cuninkova M, Møller H. Trends in testicular cancer incidence and mortality in 22 European countries: continuing increases in incidence and declines in mortality. *Int J cancer.* 2006 Jun;118(12):3099–111.
20. Lymperi S, Giwercman A. Endocrine disruptors and testicular function. *Metabolism.* 2018 Sep;86:79–90.
21. Cheng L, Albers P, Berney DM, Feldman DR, Daugaard G, Gilligan T, et al. Testicular cancer. *Nat Rev Dis Prim [Internet].* 2018 Dec 5 [cited 2018 Dec 27];4(1):29. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41572-018-0029-0>
22. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO CARE-4 data. *Lancet Oncol.* 2007 Sep;8(9):784–96.
23. Oldenburg J, Fosså SD, Nuver J, Heidenreich A, Schmoll H-J, Bokemeyer C, et al. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2013 Oct;24 Suppl 6:vi125-32.
24. Travis LB, Fosså SD, Schonfeld SJ, McMaster ML, Lynch CF, Storm H, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Sep;97(18):1354–65.
25. Horwich A, Fossa SD, Huddart R, Dearnaley DP, Stenning S, Aresu M, et al. Second cancer risk and mortality in men treated with radiotherapy for stage I seminoma. *Br J Cancer.* 2014 Jan;110(1):256–63.
26. Daugaard G, Gundgaard MG, Mortensen MS, Agerbæk M, Holm NV, Rørth M, et al. Surveillance for stage I nonseminoma testicular cancer: outcomes and long-term follow-up in a population-based cohort. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2014 Dec;32(34):3817–23.
27. Kollmannsberger C, Tandstad T, Bedard PL, Cohn-Cedermark G, Chung PW, Jewett

- MA, et al. Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 Jan;33(1):51–7.
28. Garcia-del-Muro X, Maroto P, Gumà J, Sastre J, López Brea M, Arranz JA, et al. Chemotherapy as an alternative to radiotherapy in the treatment of stage IIA and IIB testicular seminoma: a Spanish Germ Cell Cancer Group Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Nov;26(33):5416–21.
 29. Dong C, Hemminki K. Modification of cancer risks in offspring by sibling and parental cancers from 2,112,616 nuclear families. *Int J cancer*. 2001 Apr;92(1):144–50.
 30. Westergaard T, Olsen JH, Frisch M, Kroman N, Nielsen JW, Melbye M. Cancer risk in fathers and brothers of testicular cancer patients in Denmark. A population-based study. *Int J cancer*. 1996 May;66(5):627–31.
 31. Ehrlich Y, Brames MJ, Beck SDW, Foster RS, Einhorn LH. Long-term follow-up of Cisplatin combination chemotherapy in patients with disseminated nonseminomatous germ cell tumors: is a postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection needed after complete remission? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Feb;28(4):531–6.
 32. Kollmannsberger C, Daneshmand S, So A, Chi KN, Murray N, Moore C, et al. Management of disseminated nonseminomatous germ cell tumors with risk-based chemotherapy followed by response-guided postchemotherapy surgery. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Feb;28(4):537–42.
 33. Rugbjerg K, Mellekjaer L, Boice JD, Køber L, Ewertz M, Olsen JH. Cardiovascular disease in survivors of adolescent and young adult cancer: a Danish cohort study, 1943-2009. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Jun;106(6):dju110.
 34. Chao C, Xu L, Bhatia S, Cooper R, Brar S, Wong FL, et al. Cardiovascular Disease Risk Profiles in Survivors of Adolescent and Young Adult (AYA) Cancer: The Kaiser Permanente AYA Cancer Survivors Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016 May;34(14):1626–33.
 35. Yeh ETH, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW, Swafford J, Champion C, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation*. 2004 Jun;109(25):3122–31.
 36. Ness KK, Hudson MM, Ginsberg JP, Nagarajan R, Kaste SC, Marina N, et al. Physical Performance Limitations in the Childhood Cancer Survivor Study Cohort. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009 May 10 [cited 2018 Dec 30];27(14):2382–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19332713>
 37. Fung C, Fossa SD, Milano MT, Sahasrabudhe DM, Peterson DR, Travis LB. Cardiovascular disease mortality after chemotherapy or surgery for testicular nonseminoma: A population-based study. *J Clin Oncol*. 2015;33(28):3106–14.
 38. Haugnes HS, Wethal T, Aass N, Dahl O, Klepp O, Langberg CW, et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: A 20-year follow-up study. *J Clin Oncol*. 2010;28(30):4649–57.
 39. van Den Belt-Dusebout AW, Nuver J, de Wit R, Gietema JA, Ten Bokkel Huinink WW, Rodrigus PTR, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors



- of testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(3):467–75.
40. Raghavan D, Cox K, Childs A, Grygiel J, Sullivan D. Hypercholesterolemia after chemotherapy for testis cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1992 Sep;10(9):1386–9.
 41. Gietema JA, Sleijfer DT, Willemsse PH, Schraffordt Koops H, van Ittersum E, Verschuren WM, et al. Long-term follow-up of cardiovascular risk factors in patients given chemotherapy for disseminated nonseminomatous testicular cancer. *Ann Intern Med*. 1992 May;116(9):709–15.
 42. Travis LB, Beard C, Allan JM, Dahl AA, Feldman DR, Oldenburg J, et al. Testicular cancer survivorship: research strategies and recommendations. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Aug;102(15):1114–30.
 43. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768–801.
 44. Wethal T, Kjekshus J, Røislien J, Ueland T, Andreassen AK, Wergeland R, et al. Treatment-related differences in cardiovascular risk factors in long-term survivors of testicular cancer. *J Cancer Surviv*. 2007 Mar;1(1):8–16.
 45. Fukui M. Testicular cancer and syndrome X. Vol. 358, *Lancet* (London, England). England; 2001. p. 242.
 46. Nuver J, Smit AJ, Wolffenbuttel BHR, Sluiter WJ, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, et al. The Metabolic Syndrome and Disturbances in Hormone Levels in Long-Term Survivors of Disseminated Testicular Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2005 Jun [cited 2018 Dec 27];23(16):3718–25. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.02.176>
 47. de Haas EC, Altena R, Boezen HM, Zwart N, Smit AJ, Bakker SJL, et al. Early development of the metabolic syndrome after chemotherapy for testicular cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2013 Mar;24(3):749–55.
 48. Lahoz C, Valdivielso P, González-Alegre MT, García-Iglesias MF, Estirado E, Mostaza JM. [Cancer and cardiovascular disease]. *Clin Investig Arterioscler* [Internet]. 2015 Sep [cited 2018 Dec 30];27(5):221–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0214916815000091>
 49. Bokemeyer C, Berger CC, Kuczyk MA, Schmoll HJ. Evaluation of long-term toxicity after chemotherapy for testicular cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1996 Nov;14(11):2923–32.
 50. Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WT, van Veldhuisen DJ, Runne MA, Sluiter WJ, et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2000 Apr;18(8):1725–32.
 51. Strumberg D, Brüggel S, Korn MW, Koeppen S, Ranft J, Scheiber G, et al. Evaluation of long-term toxicity in patients after cisplatin-based chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2002 Feb;13(2):229–36.
 52. Huddart RA, Norman A, Shahidi M, Horwich A, Coward D, Nicholls J, et al.

Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2003 Apr 15 [cited 2018 Dec 23];21(8):1513–23. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2003.04.173>

53. Nuver J, Smit AJ, Sleijfer DT, van Gessel AI, van Roon AM, van der Meer J, et al. Microalbuminuria, decreased fibrinolysis, and inflammation as early signs of atherosclerosis in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *Eur J Cancer*. 2004 Mar;40(5):701–6.
54. Nuver J, Smit AJ, Sleijfer DT, van Gessel AI, van Roon AM, van der Meer J, et al. Left ventricular and cardiac autonomic function in survivors of testicular cancer. *Eur J Clin Invest*. 2005 Feb;35(2):99–103.
55. Nuver J, Smit AJ, van der Meer J, van den Berg MP, van der Graaf WTA, Meinardi MT, et al. Acute chemotherapy-induced cardiovascular changes in patients with testicular cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Dec;23(36):9130–7.
56. Sagstuen H, Aass N, Fosså SD, Dahl O, Klepp O, Wist EA, et al. Blood pressure and body mass index in long-term survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(22):4980–90.
57. van den Belt-Dusebout AW, de Wit R, Gietema JA, Horenblas S, Louwman MWJ, Ribot JG, et al. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Oct;25(28):4370–8.
58. Glendenning JL, Barbachano Y, Norman AR, Dearnaley DP, Horwich A, Huddart RA. Long-term neurologic and peripheral vascular toxicity after chemotherapy treatment of testicular cancer. *Cancer*. 2010 May;116(10):2322–31.
59. Dieckmann K-P, Struss WJ, Budde U. Evidence for acute vascular toxicity of cisplatin-based chemotherapy in patients with germ cell tumour. *Anticancer Res*. 2011 Dec;31(12):4501–5.
60. Altena R, Hummel YM, Nuver J, Smit AJ, Lefrandt JD, de Boer RA, et al. Longitudinal changes in cardiac function after cisplatin-based chemotherapy for testicular cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2011 Oct;22(10):2286–93.
61. van Schinkel LD, Willemse PM, van der Meer RW, Burggraaf J, van Elderen SGC, Smit JWA, et al. Chemotherapy for testicular cancer induces acute alterations in diastolic heart function. *Br J Cancer* [Internet]. 2013;109(4):891–6. Available from: <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.445>
62. Gonzalez-Billalabeitia E, Castellano D, Sobrevilla N, Guma J, Hervas D, Luengo MI, et al. Prognostic Significance of Venous Thromboembolic Events in Disseminated Germ Cell Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst*. 2017 Jan;109(4).
63. Fung C, Sesso HD, Williams AM, Kerns SL, Monahan P, Abu Zaid M, et al. Multi-Institutional Assessment of Adverse Health Outcomes Among North American Testicular Cancer Survivors After Modern Cisplatin-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017 Apr;35(11):1211–22.
64. Feldman DR, Ardeshir-Rouhani-Fard S, Monahan P, Sesso HD, Fung C, Williams AM, et al. Predicting Cardiovascular Disease Among Testicular Cancer Survivors After Modern Cisplatin-based Chemotherapy: Application of the Framingham Risk Score.



Clin Genitourin Cancer. 2018 Aug;16(4):e761–9.

65. Ahmadi A, Argulian E, Leipsic J, Newby DE, Narula J. From Subclinical Atherosclerosis to Plaque Progression and Acute Coronary Events: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Sep;74(12):1608–17.
66. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J [Internet]*. 2019 Aug 31;41(1):111–88. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
67. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vasc. *J Am Soc Echocardiogr [Internet]*. 2008 Feb 1;21(2):93–111. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2007.11.011>
68. Martínez-Hervas S, Bauer-Izquierdo SI, Priego MA, Real JT, Carmena R, Ascaso JF. Grosor íntima-media carotídeo y frecuencia de placas de ateroma en población española sin factores de riesgo cardiovascular. *Clin e Investig en Arterioscler*. 2012;24(4):181–7.
69. Allison MA, Budoff MJ, Nasir K, Wong ND, Detrano R, Kronmal R, et al. Ethnic-Specific Risks for Atherosclerotic Calcification of the Thoracic and Abdominal Aorta (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Am J Cardiol [Internet]*. 2009 Sep 15 [cited 2018 Dec 31];104(6):812–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19733716>
70. An C, Lee H-J, Lee HS, Ahn SS, Choi BW, Kim M-J, et al. CT-based abdominal aortic calcification score as a surrogate marker for predicting the presence of asymptomatic coronary artery disease. *Eur Radiol [Internet]*. 2014 Oct 17 [cited 2018 Dec 31];24(10):2491–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00330-014-3298-3>
71. Juutilainen A, Lehto S, Suhonen M, Rönnemaa T, Laakso M. Thoracoabdominal calcifications predict cardiovascular disease mortality in type 2 diabetic and nondiabetic subjects: 18-year follow-up study. *Diabetes Care*. 2010 Mar;33(3):583–5.
72. Rominger A, Saam T, Wolpers S, Cyran CC, Schmidt M, Foerster S, et al. 18F-FDG PET/CT identifies patients at risk for future vascular events in an otherwise asymptomatic cohort with neoplastic disease. *J Nucl Med*. 2009 Oct;50(10):1611–20.
73. Tawakol A, Ishai A, Takx RA, Figueroa AL, Ali A, Kaiser Y, et al. Relation between resting amygdalar activity and cardiovascular events: a longitudinal and cohort study. *Lancet (London, England)*. 2017 Feb;389(10071):834–45.
74. Figueroa AL, Abdelbaky A, Truong QA, Corsini E, MacNabb MH, Lavender ZR, et al. Measurement of arterial activity on routine FDG PET/CT images improves prediction of risk of future CV events. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013 Dec;6(12):1250–9.
75. Moon SH, Cho YS, Noh TS, Choi JY, Kim B-T, Lee K-H. Carotid FDG Uptake Improves Prediction of Future Cardiovascular Events in Asymptomatic Individuals. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015 Aug;8(8):949–56.



76. Paulmier B, Duet M, Khayat R, Pierquet-Ghazzar N, Laissy J-P, Maunoury C, et al. Arterial wall uptake of fluorodeoxyglucose on PET imaging in stable cancer disease patients indicates higher risk for cardiovascular events. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol*. 2008;15(2):209–17.
77. Bucerius J, Hyafil F, Verberne HJ, Slart RHJA, Lindner O, Sciagra R, et al. Position paper of the Cardiovascular Committee of the European Association of Nuclear Medicine (EANM) on PET imaging of atherosclerosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Apr;43(4):780–92.
78. Abouassaly R, Fossa SD, Giwercman A, Kollmannsberger C, Motzer RJ, Schmoll H-J, et al. Sequelae of Treatment in Long-term Survivors of Testis Cancer. *Eur Urol* [Internet]. 2011 Sep [cited 2018 Dec 30];60(3):516–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21684072>
79. Rodríguez-Martos Dauer A, Gual Solé A, Llopis Llácer JJ. [The “standard drink unit” as a simplified record of alcoholic drink consumption and its measurement in Spain]. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 1999 Apr 10 [cited 2018 Dec 31];112(12):446–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10320957>
80. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Feb 25;368(14):1279–90. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200303>
81. CRAIG CL, MARSHALL AL, SJÖSTRÖM M, BAUMAN AE, BOOTH ML, AINSWORTH BE, et al. International Physical Activity Questionnaire: 12-Country Reliability and Validity. *Med Sci Sport Exerc* [Internet]. 2003;35(8). Available from: https://journals.lww.com/acsm-msse/Fulltext/2003/08000/International_Physical_Activity_Questionnaire_.20.aspx
82. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004 Jun;27(6):1487–95.
83. Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A, Ibañez B, López-Melgar B, Laclaustra M, et al. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort. *Circulation* [Internet]. 2015 Jun 16 [cited 2018 Dec 3];131(24):2104–13. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014310>
84. Sandfort V, Bluemke DA. CT calcium scoring. History, current status and outlook. *Diagn Interv Imaging*. 2017;98(1):3–10.
85. Allison MA, Budoff MJ, Nasir K, Wong ND, Detrano R, Kronmal R, et al. Ethnic-Specific Risks for Atherosclerotic Calcification of the Thoracic and Abdominal Aorta (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Am J Cardiol*. 2009 Sep;104(6):812–7.
86. An C, Lee H-J, Lee HS, Ahn SS, Choi BW, Kim M-J, et al. CT-based abdominal aortic calcification score as a surrogate marker for predicting the presence of asymptomatic coronary artery disease. *Eur Radiol*. 2014 Oct;24(10):2491–8.
87. Lee SS, Park SH. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014/06/21. 2014 Jun;20(23):7392–402.



88. Li Q, Dhyani M, Grajo JR, Sirlin C, Samir AE. Current status of imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2018/08/27. 2018 Aug;10(8):530–42.
89. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001 May;285(19):2486–97.
90. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D’Agostino RB, Beiser A, Wilson PWF, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation.* 2006 Feb;113(6):791–8.
91. Meneses-Echavez JF, González-Jiménez E, Correa JE, Ramírez-Vélez R. [Supervised physical activity interventions in the management of cancer-related fatigue: a systematic review]. *Nutr Hosp.* 2014 Sep;30(3):486–97.
92. Adams SC, DeLorey DS, Davenport MH, Fairey AS, North S, Courneya KS. Effects of high-intensity interval training on fatigue and quality of life in testicular cancer survivors. *Br J Cancer.* 2018 May;118(10):1313–21.
93. Mentella MC, Scaldaferrri F, Ricci C, Gasbarrini A, Miggiano GAD. Cancer and Mediterranean Diet: A Review. *Nutrients.* 2019 Sep;11(9).
94. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Galbete C, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean Diet and Risk of Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2017 Sep;9(10).
95. Jochems SHJ, Van Osch FHM, Bryan RT, Wesselius A, van Schooten FJ, Cheng KK, et al. Impact of dietary patterns and the main food groups on mortality and recurrence in cancer survivors: a systematic review of current epidemiological literature. *BMJ Open.* 2018 Feb;8(2):e014530.
96. Haugnes H, Aass N, Fossa S, Dahl O, Klepp O, Wist E, et al. Components of the metabolic syndrome in long-term survivors of testicular cancer. *Ann Oncol [Internet].* 2006 Nov 20 [cited 2018 Dec 27];18(2):241–8. Available from: <https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mdl372>
97. Willemse PM, Burggraaf J, Hamdy NAT, Weijl NI, Vossen CY, van Wulften L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and cardiovascular disease risk in chemotherapy-treated testicular germ cell tumour survivors. *Br J Cancer [Internet].* 2013 Jul 9 [cited 2018 Dec 27];109(1):60–7. Available from: <http://www.nature.com/articles/bjc2013226>
98. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2004 Apr;350(14):1387–97.
99. Tsilidis KK, Branchini C, Guallar E, Helzlsouer KJ, Erlinger TP, Platz EA. C-reactive protein and colorectal cancer risk: a systematic review of prospective studies. *Int J cancer.* 2008 Sep;123(5):1133–40.
100. Guo L, Liu S, Zhang S, Chen Q, Zhang M, Quan P, et al. C-reactive protein and risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2015 May;5:10508.
101. Allin KH, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Baseline C-reactive protein is associated with incident cancer and survival in patients with cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2009 May;27(13):2217–24.

102. Wethal T, Haugnes HS, Kjekshus J, Småstuen MC, Ueland T, Aukrust P, et al. C-reactive protein; a potential marker of second cancer and cardiovascular disease in testicular cancer survivors? *Eur J Cancer*. 2010 Dec;46(18):3425–33.
103. Bjornson E, Packard CJ, Adiels M, Andersson L, Matikainen N, Soderlund S, et al. Investigation of human apoB48 metabolism using a new, integrated non-steady-state model of apoB48 and apoB100 kinetics. *J Intern Med*. 2019 May;285(5):562–77.
104. Schwartz EA, Reaven PD. Lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins, vascular inflammation, and atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta*. 2012 May;1821(5):858–66.
105. Mancera-Romero J, Sanchez-Chaparro MA, Rioja J, Ariza MJ, Olivecrona G, Gonzalez-Santos P, et al. Fasting apolipoprotein B48 is a marker for peripheral arterial disease in type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2013 Jun;50(3):383–9.
106. Valdivielso P, Puerta S, Rioja J, Alonso I, Ariza MJ, Sánchez-Chaparro MA, et al. Postprandial apolipoprotein B48 is associated with asymptomatic peripheral arterial disease: A study in patients with type 2 diabetes and controls. *Clin Chim Acta*. 2010;411(5–6).
107. Alipour A, Valdivielso P, Elte JWF, Janssen HW, Rioja J, van der Meulen N, et al. Exploring the value of apoB48 as a marker for atherosclerosis in clinical practice. *Eur J Clin Invest*. 2012 Jul;42(7):702–8.
108. de Vries MA, Klop B, Eskes SA, van der Loos TLJM, Klessens-Godfroy FJM, Wiebolt J, et al. The postprandial situation as a pro-inflammatory condition. *Clin e Investig en Arterioscler Publ Of la Soc Esp Arterioscler*. 2014;26(4):184–92.
109. O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Savage PJ, Borhani NO, Kittner SJ, et al. Thickening of the carotid wall. A marker for atherosclerosis in the elderly? Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Stroke*. 1996 Feb;27(2):224–31.
110. O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SKJ. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999 Jan;340(1):14–22.
111. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med*. 1998 Feb;128(4):262–9.
112. Wendelhag I, Wiklund O, Wikstrand J. Atherosclerotic changes in the femoral and carotid arteries in familial hypercholesterolemia. Ultrasonographic assessment of intima-media thickness and plaque occurrence. *Arterioscler Thromb a J Vasc Biol*. 1993 Oct;13(10):1404–11.
113. Kocyigit D, Gurses KM, Taydas O, Poker A, Ozer N, Hazirolan T, et al. Role of femoral artery ultrasound imaging in cardiovascular event risk prediction in a primary prevention cohort at a medium-term follow-up. *J Cardiol*. 2020 May;75(5):537–43.
114. Wittekoek ME, de Groot E, Prins MH, Trip MD, Büller HR, Kastelein JJ. Differences in intima-media thickness in the carotid and femoral arteries in familial hypercholesterolemic heterozygotes with and without clinical manifestations of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 1999 Oct;146(2):271–9.

115. Bastos Gonçalves F, Voûte MT, Hoeks SE, Chonchol MB, Boersma EE, Stolker RJ, et al. Calcification of the abdominal aorta as an independent predictor of cardiovascular events: a meta-analysis. *Heart*. 2012 Jul;98(13):988–94.
116. Whitlock MC, Yeboah J, Burke GL, Chen H, Klepin HD, Hundley WG. Cancer and Its Association With the Development of Coronary Artery Calcification: An Assessment From the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2015 Nov;4(11).
117. Walker RJ, Wall ML, Vijay S, Downing R. Accelerated development of mesenteric and renal artery calcific atherosclerosis following radiotherapy for testicular cancer. Vol. 2014, *Journal of surgical case reports*. 2014.
118. Maroto P, Anguera G, Martin C. Long-term toxicity of the treatment for germ cell-cancer. A review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 Jan;121:62–7.
119. Fung C, Fossa SD, Milano MT, Oldenburg J, Travis LB. Solid tumors after chemotherapy or surgery for testicular nonseminoma: a population-based study. *J Clin Oncol*. 2013 Oct;31(30):3807–14.
120. Necchi A, Lo Vullo S, Secondino S, Rosti G, Badoglio M, Giannatempo P, et al. Secondary malignancies after high-dose chemotherapy in germ cell tumor patients: a 34-year retrospective study of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*. 2018 Jun;53(6):722–8.
121. Pencina MJ, D'Agostino RB, Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the 30-Year Risk of Cardiovascular Disease. *Circulation [Internet]*. 2009 Jun 23 [cited 2018 Dec 3];119(24):3078–84. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.816694>
122. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ*. 2007 Jul;335(7611):136.
123. Kosmalski M, Kasznicki J, Drzewoski J. Relationship between ultrasound features of nonalcoholic fatty liver disease and cardiometabolic risk factors in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Polish Arch Intern Med [Internet]*. 2013 Jun 24 [cited 2019 Sep 13];123(9):436–42. Available from: <http://pamw.pl/en/node/1919>
124. Bandak M, Jørgensen N, Juul A, Lauritsen J, Oturai PS, Mortensen J, et al. Leydig cell dysfunction, systemic inflammation and metabolic syndrome in long-term testicular cancer survivors. *Eur J Cancer [Internet]*. 2017 Oct 1 [cited 2019 Sep 12];84:9–17. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804917311152>
125. Lee DY, Rhee E-J, Chang Y, Sohn C Il, Shin H-C, Ryu S, et al. Impact of systemic inflammation on the relationship between insulin resistance and all-cause and cancer-related mortality. *Metabolism*. 2018 Apr;81:52–62.
126. Perseghin G, Calori G, Lattuada G, Ragona F, Dugnani E, Garancini MP, et al. Insulin resistance/hyperinsulinemia and cancer mortality: the Cremona study at the 15th year of follow-up. *Acta Diabetol*. 2012 Dec;49(6):421–8.
127. Kim D, Touros A, Kim WR. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome. *Clin Liver Dis [Internet]*. 2018 Feb 1 [cited 2019 Mar 15];22(1):133–40. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1089326117300715?via%3Dihub>

128. Brea A, Puzo J. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *Int J Cardiol.* 2012/11/13. 2013;167(4):1109–17.
129. Brea A, Mosquera D, Martin E, Arizti A, Cordero JL, Ros E. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study. *Arter Thromb Vasc Biol.* 2005/02/26. 2005;25(5):1045–50.
130. Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2017 Jan;37 Suppl 1:81–4.
131. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology.* 2010 May;51(5):1820–32.



ANEXOS



ANEXO 1: PLANTILLA DE RECOGIDA DE DATOS

CÓDIGO	
NOMBRE	
NHC	
FECHA DE NACIMIENTO	
EDAD (AÑOS)	
ETNICIDAD (caucásico = 0, afroamericano = 1, asiático = 2, gitano = 3)	
ESTADO CIVIL (soltero = 0, casado = 1, divorciado = 2, viudo =3)	
ANTECEDENTES FAMILIARES CV (no = 0, si = 1)	
TABAQUISMO (NO=0, SI=1, Exfumador =2 [>1 año sin fumar])	
ENOLISMO (>2 UBE/día o >14 UBE/semana)	
HTA (NO=0, SI=1)	
AÑOS DE HTA	
TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO (NO=0) 1.- IECA 2.- ARA-II 3.- Calcioantagonistas 4.-Tiazidas 5.- Diurético de asa 6.- β-bloqueantes 7.- α-bloqueante 8.- Ahorradores de Potasio 9.- Otros	
DIABETES MELLITUS (NO=0, SI=1)	
AÑOS DE DM	
ADO (NO=0) 1. Metformina 2. Sulfonilurea 3. Tiazolidinedionas (Glitazonas) 4. Gliptinas (IDPP-4) 5. Glinidas 6. Análogos GLP1 7. Inh α-glucosidasa	
INSULINA (NO=0, SI=1)	
AÑOS DE INSULINA	
DISLIPEMIA (NO = 0, SI = 1)	
AÑOS DE DISLIPEMIA	
HIPOLIPEMIANTES (NO=0) 1. Estatinas 2. Fibratos 3. Omega 3 4. Ezetimiba 5. Niacina 6. Otros	

ERC (NO = 1, Estadio 1 = 1, E2 = 2, E3 = 3, E4 = 4, E5 = 5)	
FA (NO = 0, SI = 1)	
ANTIAGREGANTES Y ANTICOAGULANTES (NO=0) 1. AAS 2. Triflusal 3. Clopidogrel 4. Warfarina 5. Inhibidores de la Trombina (Dabigatran) 6. Inhibidores Factor Xa (Rivaroxaban y Apixaban) 7. Heparina	
ARTRITIS REUMATOIDE (NO = 0, SI = 1)	
ENFERMEDAD VASCULAR (NO = 0, coronaria = 1, cerebrovascular = 2, periférica = 3)	

*(UBE): 2 vasos de vino o 2 cañas de cerveza o una medida (shot) de licor = 1 UBE

*RNLR= Resección Nódulos Linfáticos Peritoneales

ANTROPOMETRÍA Y CONSTANTES

PESO (Kg)	
TALLA (cm)	
IMC	
PERÍMETRO CINTURA (cm)	
PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (mmHg)	
PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA (mmHg)	

PARÁMETROS RADIOLÓGICOS

	PLACA	ENG INT MAX
CARÓTIDA DCHA		
CARÓTIDA IZQ		
FEMORAL DCHA		
FEMORAL IZQ		

CUESTIONARIOS

MEDAS	
IPAQ	

ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO – INFORMACIÓN AL PACIENTE

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

Naturaleza:

Las enfermedades cardiovasculares constituyen un problema muy importante. La arteriosclerosis es considerada la culpable de la mayoría de estas enfermedades. Se consideran factores causales: el tabaquismo, la hipertensión, la hipercolesterolemia y la diabetes. La quimioterapia aplicada en el tratamiento curativo del cáncer germinal de testículo se ha relacionado con aumento de eventos cardiovasculares en algunos estudios. Por ello, es nuestra intención medir la arteriosclerosis subclínica mediante dos técnicas: eco doppler carotídeo y TAC aorta abdominal; también estimaremos el riesgo cardiovascular global utilizando modelos establecidos y determinaremos analíticamente parámetros bioquímicos relacionados con arteriosclerosis.

Importancia:

Si nuestra investigación confirma la hipótesis alternativa, sería razonable plantear un seguimiento más exhaustivo del riesgo cardiovascular en pacientes con antecedentes de tumor germinal testicular, beneficiándose esta subpoblación de ello.

Implicaciones para el donante/paciente:

- La participación es totalmente voluntaria.
- El paciente puede retirarse del estudio cuando así lo manifieste, sin dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Todos los datos de carácter personal, obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- La donación/información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos de este estudio.

Riesgos de la investigación para el donante/paciente:

El paciente se someterá a una exploración física detallada, a la extracción de una analítica sanguínea, una ecografía carotídea y un TAC de aorta abdominal. La venopunción no suele ser traumática aunque a veces puede producirse un sangrado inicial autolimitado. La ecografía es una técnica inocua, no invasiva y no conlleva riesgos para el paciente. El TAC es una técnica no invasiva que conlleva mínima radiación para el sujeto, en dosis no peligrosas para el mismo. Se realiza sin contraste. Dichas pruebas complementarias son rutinarias en la práctica clínica diaria.

Si requiere información adicional se puede poner en contacto con el teléfono: 654052808, o bien en el correo electrónico: javierespildora@gmail.com

CONSENTIMIENTO INFORMADO – CONSENTIMIENTO POR ESCRITO DEL PACIENTE

FACTORES ASOCIADOS CON ARTERIOSCLEROSIS SUBCLÍNICA EN SUPERVIVIENTES DE TUMOR GERMINAL TESTICULAR

Yo (nombre y apellidos).....

- He leído el documento informativo que acompaña a este consentimiento (Información al Paciente)
- He podido hacer preguntas y recibido suficiente información sobre el estudio: **FACTORES ASOCIADOS CON ARTERIOSCLEROSIS SUBCLÍNICA EN SUPERVIVIENTES DE TUMOR GERMINAL TESTICULAR**
- Se me ha informado de que la donación/información obtenida sólo se utilizará para los fines específicos del estudio.
- He sido informado/a de los posibles perjuicios que la exploración puede tener sobre mi bienestar y salud.
- He hablado con el profesional sanitario informador:
- Comprendo que mi participación es voluntaria y soy libre de participar o no en el estudio.
- Se me ha informado que todos los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y se tratarán conforme establece la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- He sido también informado/a de que mis datos personales serán digitalizados y almacenados informativamente en ficheros que estarán sometidos a y con las garantías de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre que regula la autonomía del paciente y los derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - Cuando quiera
 - Sin tener que dar explicaciones
 - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el proyecto titulado: **FACTORES ASOCIADOS CON ARTERIOSCLEROSIS SUBCLÍNICA EN SUPERVIVIENTES DE TUMOR GERMINAL TESTICULAR**

Firma del paciente (o representante legal)

Firma del profesional sanitario informador

Nombre.....

Nombre.....

Apellidos.....

Apellidos.....

Fecha.....

Fecha.....

ANEXO 3: CUESTIONARIO DE ADHERENCIA A DIETA MEDITERRÁNEA (MEDAS)

Nº	Pregunta	Modo de valoración	Puntos
1	¿Usa usted el aceite de oliva principalmente para cocinar?	Si =1 punto	<input type="text"/>
2	¿Cuánto aceite de oliva consume en total al día (incluyendo el usado para freír, el de las comidas fuera de casa, las ensaladas, etc.)?	Dos o más cucharadas =1 punto	<input type="text"/>
3	¿Cuántas raciones de verdura u hortalizas consume al día (las guarniciones acompañamientos contabilizan como ½ ración)?	Dos o más al día (al menos una de ellas en ensaladas o crudas)= 1 punto	<input type="text"/>
4	¿Cuántas piezas de fruta (incluyendo zumo natural) consume al día?	Tres o más al día= 1 punto	<input type="text"/>
5	¿Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos consume al día (una ración equivale a 100-150 gr.)?	Menos de una al día= 1 punto	<input type="text"/>
6	¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata consume al día porción individual equivale a 12 gr)?	Menos de una al día= 1 punto	<input type="text"/>
7	¿Cuántas bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos, colas, tónicas, bitter) consume al día?	Menos de una al día= 1 punto	<input type="text"/>
8	¿Bebe vino? ¿Cuánto consume a la semana?	Tres o más vasos por semana= 1 punto	<input type="text"/>
9	¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana (una ración o plato equivale a 150 gr)?	Tres o más por semana= 1 punto	<input type="text"/>
10	¿Cuántas raciones de pescado o mariscos consume a la semana (un plato, pieza o ración equivale a 100-150 gr de pescado ó 4-5 piezas de marisco)?	Tres o más por semana= 1 punto	<input type="text"/>
11	¿Cuántas veces consume repostería comercial (no casera) como galletas, flanes, dulces o pasteles a la semana?	Menos de tres por semana= 1 punto	<input type="text"/>
12	¿Cuántas veces consume frutos secos a la semana (una ración equivale a 30 gr)?	Una o más por semana= 1 punto	<input type="text"/>
13	¿Consume preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas (carne de pollo: una pieza o ración equivale a 100- 150 gr)?	Si= 1 punto	<input type="text"/>
14	¿Cuántas veces a la semana consume los vegetales cocinados, la pasta, el arroz u otros platos aderezados con una salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito)?	Dos o más por semana= 1 punto	<input type="text"/>
Resultado final, puntuación total			<input type="text"/>

PUNTUACIÓN TOTAL:
 < 9 baja adherencia
 >= 9 buena adherencia

ANEXO 4: CUESTIONARIO DE ADHERENCIA A ACTIVIDAD FÍSICA (IPAQ)

1.- Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos realizo actividades físicas intensas tales como levantar pesos pesados, cavar, ejercicios hacer aeróbicos o andar rápido en bicicleta?	
Días por semana (indique el número)	<input type="text"/>
Ninguna actividad física intensa (pase a la pregunta 3)	<input type="checkbox"/>
2.- Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física intensa en uno de esos días?	
Indique cuántas horas por día	<input type="text"/>
Indique cuántos minutos por día	<input type="text"/>
No sabe/no está seguro	<input type="checkbox"/>
3- Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos días hizo actividades físicas moderadas tales como transportar pesos livianos, o andar en bicicleta a velocidad regular? No incluya caminar	
Días por semana (indique el número)	<input type="text"/>
Ninguna actividad física moderada (pase a la pregunta 5)	<input type="checkbox"/>
4.- Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física moderada en uno de esos días?	
Indique cuántas horas por día	<input type="text"/>
Indique cuántos minutos por día	<input type="text"/>
No sabe/no está seguro	<input type="checkbox"/>
5.- Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos días caminó por lo menos 10 minutos seguidos?	
Días por semana (indique el número)	<input type="text"/>
Ninguna caminata (pase a la pregunta 7)	<input type="checkbox"/>
6.- Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a caminar en uno de esos días?	
Indique cuántas horas por día	<input type="text"/>
Indique cuántos minutos por día	<input type="text"/>
No sabe/no está seguro	<input type="checkbox"/>
7.- Durante los últimos 7 días, ¿cuánto tiempo pasó sentado durante un día hábil?	
Indique cuántas horas por día	<input type="text"/>
Indique cuántos minutos por día	<input type="text"/>
No sabe/no está seguro	<input type="checkbox"/>

PUBLICACIÓN CIENTÍFICA





Subclinical Arteriosclerosis is Associated with Common Vascular Risk Factors in Long-Term Survivors of Testicular Cancer

Javier Espíldora-Hernández ¹, Tania Díaz-Antonio ², Javier Baena-Espinar ³, Inmaculada Alonso-Calderón ⁴, José Rioja ⁵, Emilio Alba-Conejo ³, Pedro Valdivielso ^{1,5,*} and Miguel-Ángel Sánchez-Chaparro ^{1,5}

¹ Internal Medicine Unit, Hospital Virgen de la Victoria, 29010 Málaga, Spain;

javierespildora@gmail.com (J.E.-H.); masanchezchaparro@gmail.com (M.-Á.S.-C.)

² Radiology Unit, Hospital Virgen de la Victoria, 29010 Málaga, Spain; tdiazant@gmail.com

³ Oncology Unit, Hospital Virgen de la Victoria, 29010 Málaga, Spain; javibaes@gmail.com (J.B.-E.); ealbac@uma.es (E.A.-C.)

⁴ Preventive Center for Civil Servant, Consejería de Empleo, 29010 Málaga, Spain; minmaculada.alonso@juntadeandalucia.es

⁵ Lipid and Arteriosclerosis Laboratory, Department of Medicine and Dermatology, and Biomedical Institute for Research (IBIMA), Universidad de Málaga, 29010 Málaga, Spain; jose.rioja@uma.es

* Correspondence: valdivielso@uma.es; Tel.: +34-95213161

Received: 3 March 2020; Accepted: 30 March 2020; Published: 31 March 2020

Abstract: Cardiovascular disease risk is increased in survivors of testicular cancer because of exposure to treatment (chemotherapy and radiotherapy), as well as modification in lifestyle. Our aim was to assess the presence of subclinical arteriosclerosis in survivors of testicular cancer in comparison with a control group. This was a cross-sectional, observational, case-control study including 50 survivors of Germ Cell Tumor (GCT) (14 years of follow-up) and 53 age-matched controls with no cancer. We registered clinical data, cardiovascular risk factors, physical and Mediterranean questionnaires, intima-media thickness and plaque at carotid and femoral arteries by ultrasound, calcium score at the abdominal aorta, and liver steatosis by computed tomography, and applied analytical tests to quantify metabolic risk factors and inflammation markers. Patients showed a trend toward greater intima-media thickness (IMT) and plaques than controls, as well as a higher calcium score in the abdominal aorta. Remarkably, patients had higher waist circumference, insulin resistance (HOMA-IR), and liver steatosis, but lower physical activity and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol than controls (all $p < 0.05$). In multivariate analyses, only common vascular risk factors were associated with subclinical arteriosclerosis. As a conclusion, in our study, a higher rate of subclinical arteriosclerosis in testicular cancer survivors was associated with classical metabolic risk factors and lifestyle, but not with exposure to chemotherapy.

Keywords: testicular cancer; subclinical arteriosclerosis; liver steatosis; arterial ultrasound; vascular calcification

1. Introduction

Cardiovascular disease is a major concern in long-term survivors of cancer [1–3], especially if they are young [4]. This is the case for testicular cancer, the most common malignancy among men 14 to 44 years of age [5]. In testicular cancer subjects, cardiovascular disease (CVD) risk was found to be almost double that of the general population in four large epidemiological studies, and was associated with the use of chemotherapy and mediastinal radiotherapy [6–9]. In fact, a recent consensus conference

J. Clin. Med. **2020**, *9*, 971; doi:10.3390/jcm9040971

