

Artículo de revisión

La relación bidireccional entre el cáncer y la aterosclerosis

Sergio Raposeiras Roubín^{a,*} y Alberto Cordero^{b,c}^a Departamento de Cardiología, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur, Vigo, Pontevedra, España^b Departamento de Cardiología, Hospital Universitario de San Juan, San Juan de Alicante, Alicante, España^c Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

Historia del artículo:

Recibido el 17 de noviembre de 2018

Aceptado el 14 de diciembre de 2018

On-line el 6 de febrero de 2019

Palabras clave:

Cáncer

Aterosclerosis

Cardiopatía isquémica

Fármacos antiagregantes

RESUMEN

En los últimos años ha emergido un interés creciente sobre la relación entre el cáncer y las enfermedades cardiovasculares. El aumento de la esperanza de vida de ambas enfermedades ha condicionado su coexistencia cada vez más frecuente en un mismo paciente, con lo cual se ponen de relieve reacciones adversas farmacológicas que suponen un mayor riesgo para los pacientes. Esto es especialmente relevante en el caso de la aterosclerosis, que parece compartir un sustrato fisiopatológico común con el cáncer. En esta revisión se analizan estos factores de riesgo comunes y de forma específica la relación entre los diferentes tratamientos del cáncer y el riesgo de enfermedad coronaria o cerebrovascular, así como la evidencia científica actual sobre la posible relación entre la terapia antiagregante y el riesgo de cáncer. Se repasan también de manera bidireccional la incidencia y el pronóstico del cáncer en pacientes con aterosclerosis y viceversa, documentado en la información de los últimos estudios publicados en el campo de la cardiooncología.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

The Two-way Relationship Between Cancer and Atherosclerosis

ABSTRACT

In the last few years, there has been growing interest in the relationship between cancer and cardiovascular disease. The increase in life expectancy in both diseases has led to their frequent coexistence in the same patient, which can lead to adverse drug reactions that increase patient risk. This is especially relevant in the case of atherosclerosis, which seems to share a common pathophysiological substrate with cancer. In this review, we analyze these common risk factors, and specifically analyze the relationship between different cancer treatments with the risk of coronary or cerebrovascular disease, as well as the current scientific evidence on the possible relationship between antiplatelet therapy and cancer risk. We also review the incidence and prognosis of cancer in patients with atherosclerosis and vice versa, based on the information reported in the most recently published studies in the field of cardio-oncology.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Cancer

Atherosclerosis

Ischemic heart disease

Antiplatelet therapy

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) y las neoplasias ocupan el primer y el segundo lugar, respectivamente, entre las causas de muerte en el mundo¹. Sin embargo, la tendencia decreciente en la incidencia y la mortalidad que las ECV han registrado en las últimas décadas no se ha observado en las neoplasias, que han mostrado un incremento en su incidencia sin reducciones relevantes de la mortalidad en la mayoría de los casos². Solo en Europa, en 2012 se produjeron más de 3,5 millones de nuevos casos de cáncer y cerca de 2 millones de fallecimientos

por estas enfermedades³. Estimaciones nacionales auguran incrementos de la incidencia de cáncer superiores al 30% en España respecto a décadas pasadas, fundamentalmente debido al envejecimiento de la población y los cambios en los factores de riesgo⁴.

En los últimos años ha crecido el interés por la incidencia y la mortalidad de las ECV en los pacientes tratados por neoplasias, ya que hasta el 30% de los fallecimientos de pacientes con cáncer pueden ser de causa cardiovascular⁵. Pero, además, la progresiva reducción de la mortalidad de los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) o cardiopatía isquémica crónica estable ha llevado a una mayor supervivencia a largo plazo de estos pacientes, que tienen mayor riesgo de presentar neoplasias *de novo* o recidivas de enfermedades previas, lo que supone un gran reto para la atención clínica y condiciona el pronóstico de estos pacientes.

* Autor para correspondencia: Departamento de Cardiología, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Bloque de hospitalización, 4.ª planta, vela A, Clara Campoamor 341, 36312 Vigo, Pontevedra, España.

Correo electrónico: raposeiras26@hotmail.com (S. Raposeiras Roubín).

Abreviaturas

ECV: enfermedades cardiovasculares
IAM: infarto agudo de miocardio
RT: radioterapia
SCA: síndrome coronario agudo

FACTORES DE RIESGO COMUNES A CÁNCER Y ATEROESCLEROSIS

La convergencia de factores de riesgo de ambas entidades hace que la concomitancia de cardiopatía isquémica y neoplasias en una misma persona no sea infrecuente, de modo tal que un 4-10% de los pacientes con SCA o cardiopatía isquémica crónica tienen un antecedente de cáncer^{6,7}. En el registro RECALCAR (REcursos y CALidad en CARdiología) se describió una prevalencia de tumores malignos del 2,77% en los pacientes ingresados por SCA, asociada con una mayor mortalidad hospitalaria (*odds ratio* = 2,26; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,99-2,55)⁶. En un estudio prospectivo de todos los pacientes ingresados por SCA en único centro español entre 2009 y 2016, se observó que la prevalencia de neoplasias en el momento del ingreso era del 3,4% (IC95%, 2,7-4,4), y las localizaciones más frecuentes fueron colon, vejiga, pulmón y próstata⁸. La mediana de tiempo entre el diagnóstico de la neoplasia y el SCA fue de 5,5 años, y la mayoría había tenido una cirugía específica por el cáncer (74,2%) o quimioterapia (46,8%). Un dato interesante es que, en el momento de ingreso por SCA, se consideró libre de enfermedad tan solo al 41,9% de los pacientes, lo cual tuvo importantes implicaciones en el tratamiento durante la fase hospitalaria y el pronóstico a largo plazo.

La edad, el sedentarismo, el tabaquismo y la dieta rica en grasas y carbohidratos son factores establecidos del riesgo de ECV, pero también de neoplasias⁹. Datos actualizados de REDECAN (Red Española de Registros de Cáncer) en España muestran que las neoplasias más frecuentes en varones son las de próstata, colon, pulmón y vejiga, mientras que en las mujeres son las de mama, colon, útero y pulmón¹⁰, lo cual coincide con grandes registros de Europa³ y Estados Unidos². El tabaquismo es el factor de riesgo que presenta una asociación más fuerte con la cardiopatía isquémica y las neoplasias y, de hecho, se lo considera la primera causa de mortalidad evitable por su impacto sobre las 2 primeras causas de muerte en el mundo¹¹. El análisis de la encuesta nacional de salud de 2011-2012 y las estadísticas vitales del Instituto Nacional de Estadística mostraron que la prevalencia total del tabaquismo en España en 2012 era del 23,6%, y se estimó que cada día 125 varones y 40 mujeres fallecían por causas atribuibles al consumo de tabaco, sumando más de 60.000 muertes en 1 año¹². Cabe mencionar que el cáncer de tráquea-bronquios-pulmón en varones y las cardiopatías en mujeres fueron las principales causas de muerte relacionadas con el tabaco. El tabaquismo es uno de los principales factores de riesgo en la incidencia de SCA, especialmente en gente joven¹². Dado que la mortalidad de los pacientes con SCA jóvenes es muy baja, la mayoría de los pacientes sobreviven a muy largo plazo y son susceptibles de tener neoplasias con el tiempo. De hecho, datos recientes muestran que ser fumador o exfumador en el momento del SCA multiplica por 3 el riesgo de presentar una neoplasia tras el SCA.

La diabetes mellitus es uno de los factores de riesgo cardiovascular que más aumentan el riesgo de muerte por cardiopatía isquémica. El amplio seguimiento de más de 400.000 personas con diabetes en Suecia, comparado con más de 2 millones de controles, demostró que los diabéticos presentaban un exceso de mortalidad por ECV, pero también por cáncer¹³. Además, este estudio demostró que el control metabólico

de la diabetes, valorado mediante la glucemia y la concentración de glucohemoglobina, tenía una clara asociación con la mortalidad por causas cardiovasculares y no cardiovasculares, y reveló el papel clave de la hiperglucemia en la activación de otras vías fisiopatológicas. La mayor presencia de factores de riesgo cardiovascular incrementa de forma lineal los marcadores séricos de inflamación, como la proteína C reactiva, que se ha demostrado como marcador independiente del riesgo de incidencia y mortalidad por cardiopatía isquémica¹⁴. Entre todos, la diabetes mellitus es el que conlleva por sí solo valores más altos de proteína C reactiva y también el factor de riesgo de cardiopatía isquémica con la asociación más fuerte¹⁴. Aunque la etiología de las neoplasias es muy heterogénea, en la base fisiopatológica de casi todas ellas se encuentra un estado inflamatorio crónico y una falta de resolución de los estímulos proinflamatorios que alteran el sistema inmunitario; este fenómeno es muy similar a la activación de los macrófagos en la pared arterial por la acumulación de lipoproteínas de baja densidad¹⁵. Por lo tanto, la activación crónica del sistema inmunitario y el estado inflamatorio subyacen a la fisiopatología tanto de la aterosclerosis como de las neoplasias, lo cual explicaría muchos de los hallazgos del estudio CANTOS¹⁶. Este demostró que el tratamiento con canakinumab, un anticuerpo monoclonal que bloquea la acción de la interleucina 1 β que se encuentra en la vía de acción de la interleucina 6 y la proteína C reactiva, reducía la incidencia de complicaciones cardiovasculares mayores y cáncer en personas con infarto agudo de miocardio (IAM) previo y proteína C reactiva elevada (> 2 mg/l)¹⁶. La reducción en la incidencia del objetivo primario (IAM, accidente cerebrovascular o muerte de causa cardiovascular) se relacionó con la dosis de canakinumab recibida, que a su vez también tuvo asociación muy estrecha con las reducciones de proteína C reactiva e interleucina 6. En un subanálisis posterior, se demostró que en los pacientes que recibieron canakinumab la incidencia de cáncer de pulmón y la mortalidad por cáncer fueron marcadamente inferiores que con placebo y, además, dependientes de la dosis¹⁷. Dado que el canakinumab no tiene efecto en la concentración sérica de glucosa o lípidos¹⁸ ni tampoco acción directa alguna en la oncogénesis, parece bien probado que la inflamación tiene un papel crítico tanto en la aterosclerosis como en la aparición de neoplasias.

Aparte de la inflamación, que parece además un posible objetivo de tratamiento común, la enfermedad aterotrombótica y las neoplasias comparten muchas vías fisiopatológicas (figura 1). La proliferación celular y la apoptosis son 2 de los mecanismos fundamentales de la homeostasis tisular; la alteración de su equilibrio es el origen —en gran parte— de las neoplasias, pero también se ha relacionado con el desarrollo y la inestabilización de las placas de ateroma coronarias¹⁹. Otro de los mecanismos característicos de las neoplasias es la neoangiogénesis, que se ha relacionado además con su capacidad de invasión local y a distancia, ya que la proliferación celular precisa de oxígeno y nutrientes. De modo similar, la formación de neovasos dentro de la placa, los denominados *vasa vasorum*, configura uno de los principales puntos de entrada para lipoproteínas, eritrocitos y células inflamatorias en las placas. El papel de estos neovasos es un tanto dual, ya que puede ser un mecanismo de recuperación tras la disminución de lipoproteínas debida al tratamiento intensivo con hipolipemiantes; sin embargo, también se ha descrito que gran parte de estos neovasos son altamente disfuncionantes, promueven el paso de partículas a la placa y propician su inestabilización¹⁹. Otro gran mecanismo fisiopatológico común entre el cáncer y la aterosclerosis son las micropartículas de ARN, que son microfragmentos no codificantes de ARN mensajero y regulan la expresión postranscripcional de los genes. Estas micropartículas se liberan como una respuesta celular ante cualquier agresión y se han relacionado claramente con el estrés oxidativo y la inflamación, de modo que no es sorprendente que se hayan identificado varias

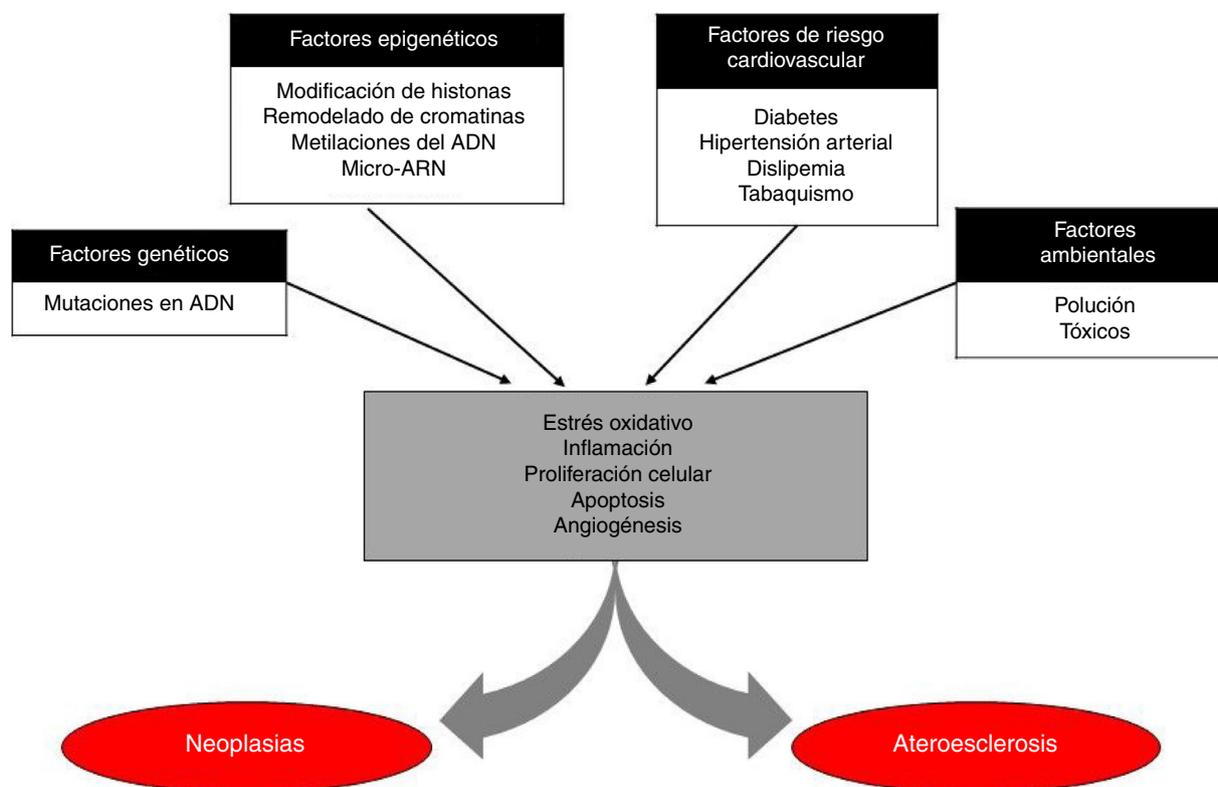


Figura 1. Factores de riesgo comunes al cáncer y la aterosclerosis. ADN: ácido desoxirribonucleico; ARN: ácido ribonucleico.

moléculas relacionadas tanto con la aterosclerosis como con las diferentes neoplasias²⁰.

ENFERMEDAD ATEROESCLERÓTICA EN PACIENTES CON CÁNCER: INCIDENCIA Y PRONÓSTICO

Los continuos progresos en el tratamiento de los procesos neoplásicos han llevado a un aumento significativo de la supervivencia del paciente oncológico y, consecuentemente, a la aparición de una tasa relevante de comorbilidades y complicaciones médicas asociadas o favorecidas por el cáncer. En este sentido, las ECV son una de las mayores causas de morbimortalidad de los pacientes con neoplasias malignas (figura 2). Por ejemplo, en las mujeres con diagnóstico precoz de cáncer de mama, las ECV se asocian con una tasa de mortalidad mayor que la del propio cáncer²¹.

En comparación con los pacientes no diagnosticados de cáncer, los adultos que experimentan un proceso neoplásico tienen un incremento significativo del riesgo de ECV. Un estudio reciente ha demostrado que los pacientes con diagnóstico reciente de cáncer tienen casi el triple de riesgo (*hazard ratio* [HR] = 2,9; IC95%, 2,8-3,1) de IAM que la población de control²², y ese aumento del riesgo es proporcional al estadio oncológico (significativamente mayor en los pacientes con mayor carga tumoral o extensión de la enfermedad). Otro aspecto de especial interés de este estudio es que acota el periodo en que este exceso de riesgo cardiovascular es mayor (limitado al primer año tras el diagnóstico de cáncer), lo que podría ser de especial relevancia al plantearse posibles estrategias de prevención primaria como tratamiento antitrombótico o estatinas en dichas fases.

Aunque el cáncer puede causar aterosclerosis por diferentes mecanismos, los más frecuentes son las secuelas de los fármacos antitumorales y la radioterapia (RT). Sin embargo, se debe tener en

consideración que existe un sustrato común en muchos pacientes con cáncer y ECV, más allá de la RT y la quimioterapia, y que sirve de nexo entre ambas afecciones. Así, no es infrecuente encontrar en pacientes con cáncer alteraciones metabólicas y vasculares, entre las que destacan la obesidad abdominal, el metabolismo de la

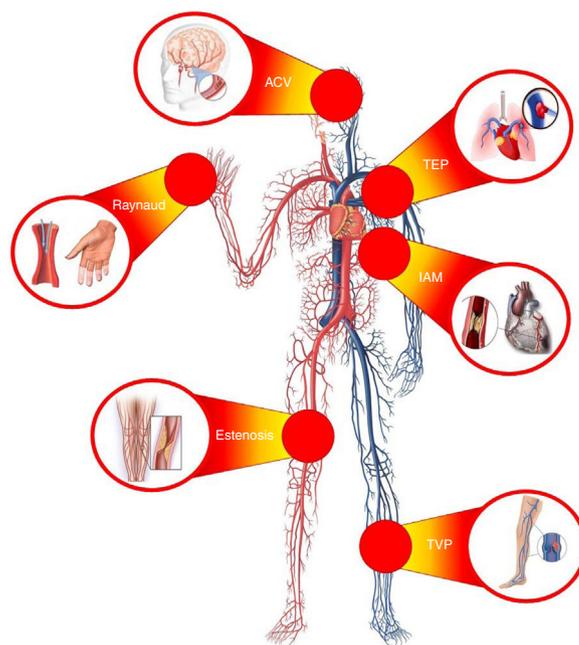


Figura 2. Esquema simplificado del espectro de afección cardiovascular secundaria al cáncer y sus tratamientos (radioterapia y quimioterapia). ACV: accidente cerebrovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; TEP: tromboembolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

glucosa alterado, las alteraciones lipoproteicas y la hipertensión arterial²³.

A continuación nos centraremos en el aumento del riesgo cardiovascular asociado con la RT y quimioterapia pero, antes de desarrollar estos apartados, es interesante mencionar el riesgo cardiovascular de los pacientes con neoplasias hematológicas que se han sometido a trasplante de células hematopoyéticas, fundamentalmente por enfermedad del injerto contra el huésped (lesión endotelial), aumento de los factores de riesgo cardiovascular debido al tratamiento inmunosupresor (ateroesclerosis acelerada) y la vida sedentaria (hábitos proateroescleróticos). El estudio de Chow et al.²⁴ demostró en más de 1.000 pacientes sometidos a trasplante de células hematopoyéticas que el riesgo de un evento coronario fue más del triple que el del grupo de control, en coincidencia con estudios previos que habían comunicado que hasta 1 de cada 5 pacientes que habían recibido trasplante hematopoyético alogénico tenía diagnóstico de ECV a los 20 años, con lo que se adelantaba en unos 10-15 años la edad de inicio de la cardiopatía isquémica frente a la población de control.

Radioterapia y riesgo aterosclerótico

La RT torácica —utilizada fundamentalmente para el tratamiento del cáncer de mama y el linfoma de Hodgkin— se asocia con

mayor riesgo de cardiopatía isquémica, mientras que la RT cerebral—empleada en tumores primarios del sistema nervioso central— se ha asociado con un incremento del riesgo de enfermedad cerebrovascular²⁵. En este sentido, se ha descrito que la RT torácica incrementa entre 5 y 10 veces el riesgo relativo de IAM o muerte súbita, mientras que la RT cerebral incrementa el riesgo de ictus unas 20 veces²⁶. El fundamento fisiopatológico es el daño de la pared vascular: la RT induce disfunción endotelial que incrementa la permeabilidad capilar y activa la inflamación, lo que da lugar a proliferación de la íntima, formación y depósito de colágeno y fibrosis, que favorecen la formación de las placas de aterosclerosis. Aunque no se ha descrito un umbral aparente por debajo del cual no hay riesgo de cáncer, sí se sabe que hay una asociación directa entre la dosis de RT y el riesgo de cáncer. En un estudio en mujeres con adenocarcinoma de mama tratadas con RT, se observó que, por cada 7 Gy de radiación recibida, aumentaba el riesgo de evento coronario un 7,4%²⁷; el riesgo de cardiopatía isquémica era especialmente alto con dosis de RT \geq 10 Gy (incremento del 116%; IC95%, 59-195). Ese riesgo se materializa al cabo de 5 años y se extiende hasta los 30 años tras la RT. Así, en el caso de la RT torácica tras un linfoma de Hodgkin, se observó que a los 11 años hasta un 10% de los pacientes tratados habían presentado un evento cardiovascular²⁸. Finalmente, hay que destacar el estudio de Heidenreich et al. que, tras analizar a 300 pacientes asintomáticos que habían recibido RT por un linfoma

Tabla 1
Agentes quimioterápicos asociados con enfermedades cardiovasculares

Fármaco	Angina	IAM	Tako-tsubo	Raynaud	ACV	Arteriopatía periférica
<i>Antimetabólicos</i>						
5-fluorouracilo	X	X	X	X		
Capecitabina	X	X	X	X		
Gemcitabina	X	X		X		
Paclitaxel	X	X				
<i>Agentes alquilantes</i>						
Cisplatino	X	X		X	X	X
Ciclofosfamida	X					
Bleomicina	X	X		X	X	
Vincristina	X	X		X		
<i>Inhibidores de mTOR</i>						
Everolimus	X					
Temsirolimus	X					
<i>Inhibidores proteosómicos</i>						
Bortezomib		X			X	
Carfilzomib		X				
Combretastatina	X	X	X			
<i>Anticuerpos monoclonales</i>						
Bevacizumab	X	X	X		X	
Ramucirumab	X	X			X	
Rituximab	X	X	X			
Aflibercept		X			X	
<i>Inhibidores de la tirosinasa</i>						
Sorafenib/pazopanib/axitinib	X	X			X	
Sunitinib	X	X	X		X	
Regorafenib	X	X				
Cabozantinib/lenvatinib		X			X	
Vandetanib					X	
Nilotinib	X	X			X	X
Ponatinib	X	X			X	X
Interferón alfa	X	X		X	X	X

ACV: accidente cerebrovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; mTOR: *mammalian target of rapamycin*.

de Hodgkin unos 15 años antes, observaron que 1 de cada 5 tenía un ecocardiograma anormal, 1 de cada 7 tenía un defecto de perfusión en el ecocardiograma de estrés y 1 de cada 14 tenía enfermedad arterial documentada con una estenosis coronaria > 50%²⁹.

Quimioterapia y enfermedad aterosclerótica

Son varios los fármacos quimioterápicos que se han asociado con un incremento en la incidencia de ECV aterosclerótica (tabla 1), aunque, por lo general, la incidencia acumulada de cardiopatía isquémica es inferior a 5 casos/100 pacientes al año, a los que se trata con quimioterápicos³⁰. En particular, de los fármacos quimioterápicos con mayor riesgo aterosclerótico, destacan los antimetabolitos, los antimicrotubulares y los inhibidores de la tirosinasa. Así, en el caso del fluorouracilo, la tasa de vasoespasmos ronda entre el 40 y el 70% de los pacientes, en las diferentes series, y el evento se produce a las pocas horas o días del tratamiento³¹. En relación con este fármaco, se debe evitar administrarlo durante más de 3 h y su combinación con cisplatino. Con los inhibidores de la tirosinasa, en especial con el nilotinib, se ha descrito una arterioesclerosis acelerada, de manifestación particularmente periférica, que se describe en aproximadamente un 10-25% de los pacientes³², riesgo que no se extrapoló al imatinib. También se ha descrito un mayor riesgo de trombosis arterial.

No existen recomendaciones firmes sobre la necesidad de realizar periódicamente pruebas para el diagnóstico de arterioesclerosis subclínica a estos pacientes, aunque hay varios documentos de consenso en diferentes sociedades científicas^{4,31,33}, que se agrupan en la figura 3. Los pacientes que han recibido RT torácica, quimioterapia con fármacos de alto riesgo o trasplante de células hematopoyéticas deberían ser considerados en alto riesgo cardiovascular. Para estos pacientes, se debería recomendar hábitos de vida saludables y un control estricto de los factores de riesgo. No existe una recomendación para el empleo profiláctico de antiagregantes. Para pacientes con angina, se recomienda optimizar el tratamiento antianginoso y controlar los precipitantes, como la anemia. En caso de síntomas persistentes, son candidatos a test de detección de isquemia y eventual revascularización que permita tolerar la terapia, valorando riesgos y beneficios. Los protocolos de actuación en caso de SCA son similares que para los pacientes no oncológicos, individualizando la estrategia de revascularización y el régimen antitrombótico. Pese a ello, se suele tratar a los pacientes con cáncer y un IAM sin ceñirse a las recomendaciones científicas actuales, lo cual condiciona en parte un peor pronóstico en cuanto a mortalidad³⁴. Según datos de la Clínica Mayo³⁵, hasta 1 de cada 10 pacientes con IAM tiene antecedentes de cáncer, y estos pacientes tienen mayores tasas de mortalidad no cardiovascular, sin diferencias en las tasas de mortalidad cardíaca a corto y largo plazo cuando se los trata conforme a las recomendaciones de las guías de práctica clínica. Es importante tener en consideración que los pacientes con cáncer que presentan un SCA tienen un riesgo incrementado de eventos hemorrágicos³⁶, tanto hospitalarios como en el seguimiento, por eso es muy importante para dichos pacientes conseguir un equilibrio metódico entre el riesgo isquémico y el riesgo hemorrágico a la hora de optimizar la medicación antiagregante³⁷.

CÁNCER EN PACIENTES CON ATEROESCLEROSIS: INCIDENCIA Y PRONÓSTICO

La incidencia de neoplasias en los pacientes con SCA se ha estudiado muy poco en series contemporáneas, pese a la gran evidencia que avala la existencia de una fisiopatología común. En un reciente estudio sobre una cohorte de pacientes con SCA,

se demostró que la incidencia de neoplasias era del 3,1% (IC95%, 2,4-4,0) durante un seguimiento medio de 33 meses, y las localizaciones más frecuentes fueron colon, pulmón, vejiga y páncreas⁸. La mediana de tiempo hasta la aparición de nuevas neoplasias fue de 25,0 [intervalo intercuartílico, 12,0-56,0] meses y los factores que se asociaron con la aparición de cáncer fueron la edad (HR = 1,03; IC95%, 1,01-1,06; p = 0,01) y ser fumador o exfumador (HR = 2,68; IC95%, 1,11-6,49; p = 0,03)⁸. Destaca que los pacientes que contrajeron cualquier tipo de neoplasia durante el seguimiento tuvieron la mayor de mortalidad durante el seguimiento (64,2%), seguidos de los pacientes con neoplasias ya conocidas en el momento del SCA (40,0%); además, más de la mitad de los fallecimientos se atribuyeron directamente a las neoplasias. Sin embargo, los pacientes con neoplasias incidentes no tuvieron mayor mortalidad por causa cardiovascular, cosa que sí se observó en los pacientes con neoplasias presentes en el SCA, lo que los autores atribuyen a un tratamiento menos agresivo del SCA, como menor utilización de *stents* farmacocativos o revascularización completa. Estos datos muestran el pronóstico claramente diferente y peor de los pacientes con SCA que ya tienen o contraen neoplasias, y revelan la necesidad de un seguimiento y un tratamiento muy específico para estos pacientes.

Diferentes estudios prospectivos y multicéntricos han puesto de manifiesto que la mortalidad a largo plazo de los pacientes con SCA o cardiopatía isquémica crónica por causas no cardiovasculares es superior a la de causas cardiovasculares^{8,34}; sin embargo, el análisis específico del impacto de las neoplasias se ha analizado en pocas series. Por ejemplo, en el estudio SYNTAX¹⁸, realizado con pacientes con cardiopatía isquémica crónica estable, la mortalidad de causa no cardiovascular fue del 4,3% de los pacientes revascularizados por vía percutánea y el 5,3% de los tratados mediante cirugía, mientras que la mortalidad por cáncer fue del 2,2 y el 2,4% respectivamente¹⁸.

TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE Y RIESGO DE CÁNCER

El efecto de los fármacos antiagregantes en el crecimiento tumoral, y sus implicaciones pronósticas en los pacientes con cáncer, aunque no es novedoso, se ha puesto de relevancia en la investigación científica en los últimos años. Algunos autores defienden una asociación causal, que resulta compleja y se atribuye a una acción directa de ciertos fármacos antitrombóticos en los procesos cancerígenos, inhibiendo el crecimiento tumoral y la diseminación metastásica. Sin embargo, la mayoría de los científicos abogan por una asociación casual, mediada por factores confusores, que se fundamenta en el lema de que el cáncer sigue al sangrado, lo cual da consistencia a la asociación indirecta entre la medicación antitrombótica y el cáncer. A continuación, se describe la evidencia existente sobre la asociación entre cáncer y los diferentes fármacos antiagregantes.

Ácido acetilsalicílico

Ha mostrado un perfil antitumoral favorable cuando su uso se extiende a varios años. Esto es especialmente relevante para la prevención de los cánceres gastrointestinales, con algunas controversias sobre su beneficio en el cáncer vesical y de próstata³⁸. Los mecanismos son muy diversos: la inhibición directa de la ciclooxigenasa-2, la prevención de la activación de agentes cancerígenos mediante la inhibición de la sulfatación por la P-fenolulfotransferasa, la reducción del flujo a través de la ornitina descarboxilasa promoviendo la actividad antiproliferativa de las células tumorales colónicas, el bloqueo de la respuesta inflamatoria en la transcripción génica, la reducción de la apoptosis mediante la liberación de los citocromos mitocondriales o mediante la

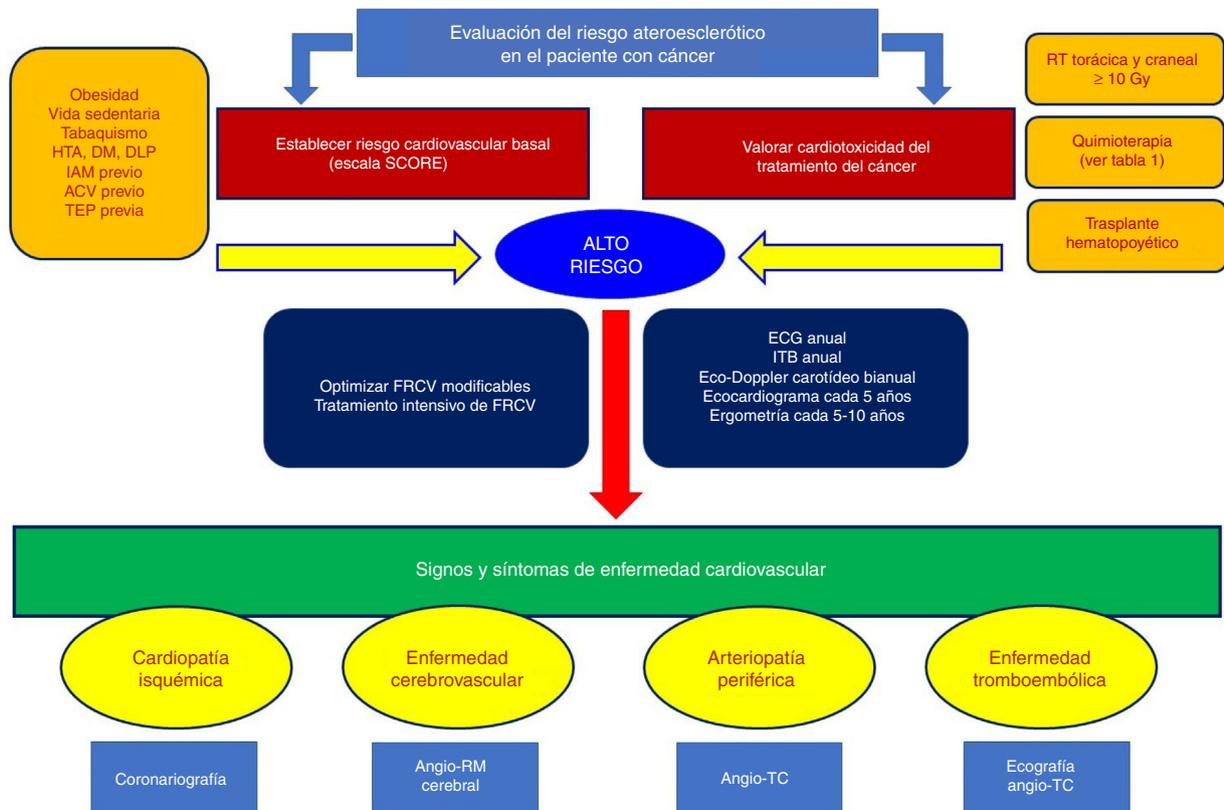


Figura 3. Algoritmo para la valoración de los riesgos aterosclerótico y trombótico en pacientes con cáncer. ACV: accidente cerebrovascular; DLP: dislipemia; DM: diabetes mellitus; ECG: electrocardiograma; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; ITB: índice tobillo-brazo; RM: resonancia magnética; RT: radioterapia; TC: tomografía computarizada; TEP: tromboembolia pulmonar.

regulación positiva de marcadores apoptóticos (Bcl-2 y Bax) y la supresión de factor de crecimiento del endotelio vascular³⁷.

Clopidogrel

La evidencia actual basada en ensayos clínicos y estudios observacionales no muestra ninguna asociación firme entre el clopidogrel y el riesgo de cáncer, si bien es cierto que existen muchos resultados contradictorios. Los estudios CAPRIE³⁹ y CHARISMA⁴⁰ mostraron que, a 30 meses, el clopidogrel frente a placebo (en adición al ácido acetilsalicílico) no se asoció con mayor riesgo de cáncer. Es cierto que en el estudio CURE⁴¹ clopidogrel numéricamente mostró el doble de cánceres colorrectales en comparación con placebo, aunque dicho hallazgo no se confirmó en el CAPRIE o el CHARISMA. También es cierto que el clopidogrel (frente a placebo) se asoció con un exceso de cáncer de pulmón en el CURE (12 frente a 7) y en el CREDO⁴² (5 frente a 0), pero no en el CAPRIE (72 frente a 74) o el CHARISMA (70 frente a 63). Frente a ello, en un potente estudio con 183.912 pacientes y más de 20.000 casos de cáncer, la combinación de clopidogrel con ácido acetilsalicílico se asoció incluso con menos cáncer que el ácido acetilsalicílico en monoterapia (HR = 0,92; IC95%, 0,86-0,97)⁴³. Recientemente, Kotronias et al.⁴⁴ han publicado un metanálisis con 282.084 pacientes, y no encontraron asociación (ni positiva ni negativa) entre el clopidogrel y la aparición de cáncer. Esta controversia volvió a ponerse de manifiesto cuando se decidió prolongar la doble antiagregación más allá del primer año. Los resultados del estudio DAPT⁴⁵ objetivaron un aumento significativo (el 0,62 frente al 0,28%; $p = 0,02$) de las muertes por cáncer al prolongar la doble antiagregación con clopidogrel o prasugrel. Estos hallazgos concordaban con los datos del registro KOREA⁴⁶, en el que prolongar

la doble antiagregación 30 meses frente a 12 meses se asoció con un incremento significativo de la incidencia de cáncer (el 4,15 frente al 4,04%; HR = 1,22; IC95%, 1,06-1,41; $p = 0,005$). Sin embargo, estudios posteriores no han objetivado un mayor riesgo de cáncer con la prolongación de la doble antiagregación con clopidogrel más allá del primer año, como es el caso del metanálisis que han publicado recientemente Emariah et al.⁴⁷, en el que la mortalidad por cáncer fue similar entre aquellos con doble antiagregación > 12 meses y aquellos a ≤ 12 meses (el 0,93 frente al 0,99%; $p = 0,59$).

Prasugrel

Diversos estudios en ratones han indicado una relación dependiente de la dosis entre el prasugrel y ciertos cánceres sólidos, como los intestinales, pulmonares y hepáticos³⁷. En el estudio TRITON-TIMI 38⁴⁸, hubo 174 cánceres en el grupo de prasugrel y 175 en el de clopidogrel. Tras excluir los cánceres de piel distintos del melanoma y los tumores cerebrales, se adjudicaron 92 nuevos cánceres sólidos en el grupo de prasugrel, en comparación con 64 en el grupo de clopidogrel; el riesgo relativo de estos cánceres sólidos fue 1,44 con prasugrel respecto a clopidogrel ($p = 0,024$). Esa asociación de un mayor riesgo de cánceres con prasugrel en comparación con clopidogrel no se confirmó en el estudio TRILOGY-ACS⁴⁹ (HR = 1,04; IC95%, 0,77-1,42; $p = 0,79$; mediana de exposición al tratamiento, 15 meses) ni en el metanálisis de Kotronias et al.⁴⁴ (HR = 1,10; IC95%, 0,89-1,37).

Ticagrelor

En animales los datos son contradictorios, con estudios experimentales que muestran un potencial rol cancerígeno, mientras que

otros muestran una función protectora contra la aparición de cáncer y su extensión³⁷. En el PLATO⁵⁰, no hubo diferencias en la tasa de nuevas neoplasias entre el ticagrelor y el clopidogrel (132 frente a 155; $p = 0,17$), incluidas neoplasias malignas (115 frente a 121; $p = 0,69$) y benignas (18 frente a 35; $p = 0,02$). En contraste con el PLATO, en el PEGASUS⁵¹ sí hubo un número significativamente mayor de muertes por cáncer con el ticagrelor frente a placebo (*odds ratio* = 1,46; IC95%, 1,02-2,06; $p = 0,034$), si bien es cierto que no se aclaró si la mayor tasa de sangrado podría justificar dicha asociación. Un estudio reciente ha encontrado una asociación entre el ticagrelor y una menor tasa de diagnóstico de cáncer tras un SCA en comparación con el clopidogrel y el prasugrel⁵², aunque la naturaleza retrospectiva de dicho estudio no permite demostrar una relación causal entre los diferentes inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂ y la posterior aparición de cáncer.

Vorapaxar

No existe evidencia sólida para la asociación entre el vorapaxar y el cáncer en estudios animales. En seres humanos, los datos del estudio TRACER⁵³ mostraron 27 muertes por cáncer en el grupo de vorapaxar frente a 18 en el de placebo. Sin embargo, este exceso de cánceres sólidos con el vorapaxar frente a placebo en el TRACER (HR = 1,4; IC95%, 1,1-1,8; $p = 0,012$) no se confirmó en el otro estudio potente con vorapaxar, el TRA2P⁵⁴, en el que no hubo diferencias en las tasas de cáncer entre vorapaxar y placebo.

De todo ello se puede concluir que, si bien es cierto que el uso prolongado de ácido acetilsalicílico puede reducir la incidencia de cáncer colorrectal, no se ha demostrado una asociación causal consistente entre los otros antiagregantes y un mayor o menor riesgo de cáncer. Son muchas las variables confusoras que afectan a la relación de riesgo entre el cáncer y el tratamiento antiagregante. Es muy probable que el mayor riesgo de sangrado asociado con una estrategia antitrombótica más agresiva (fármacos antiagregantes más potentes o mayor duración de la doble antiagregación) permita diagnosticar un mayor número de cánceres. Esto podría valorarse de forma positiva, tratando de realizar una búsqueda activa y sistemática de cáncer ante determinados tipos de sangrado en pacientes que reciban doble antiagregación, lo cual podría permitir un diagnóstico precoz de muchos de estos cánceres y, consecuentemente, un aumento de la posibilidad de supervivencia de estos pacientes.

CONCLUSIONES

En los países desarrollados, el cáncer y las ECV son las principales causas de muerte. Hasta 1 de cada 10 pacientes con cardiopatía isquémica tiene antecedente de cáncer, mientras que 1 de cada 30 pacientes con cardiopatía isquémica contrae un cáncer *de novo*. Ambas enfermedades comparten diferentes factores de riesgo, y la teoría inflamatoria es un mecanismo fisiopatológico común. Aunque el cáncer puede causar aterosclerosis por diferentes mecanismos, los más frecuentes son los asociados con los fármacos antitumorales y la RT, que se asocian con un riesgo más que considerable de ECV y han llevado a una organización cooperativa entre cardiólogos y oncólogos para el seguimiento de los pacientes oncológicos. Pero además, ambas afecciones condicionan el pronóstico del paciente de manera bidireccional, de modo que las ECV son una de las principales causas de morbimortalidad de los pacientes con neoplasias malignas, mientras que el cáncer duplica el riesgo de mortalidad de los pacientes con ECV.

CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e146-e603.
- Mokdad AH, Dwyer-Lindgren L, Fitzmaurice C, et al. Trends and patterns of disparities in cancer mortality among US Counties, 1980-2014. *JAMA*. 2017;317:388-406.
- Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49:1374-1403.
- López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, et al. Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:474-478.
- Henson KE, Reulen RC, Winter DL, et al. Cardiac mortality among 200 000 five-year survivors of cancer diagnosed at 15 to 39 years of age: The Teenage and Young Adult Cancer Survivor Study. *Circulation*. 2016;134:1519-1531.
- Bertomeu V, Cequier A, Bernal JL, et al. Mortalidad intrahospitalaria por infarto agudo de miocardio. Relevancia del tipo de hospital y la atención dispensada. Estudio RECALCAR. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:935-942.
- Abu-Assi E, López-López A, González-Salvado V, et al. El riesgo de eventos cardiovascular tras un evento coronario agudo persiste elevado a pesar de la revascularización, especialmente durante el primer año. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:11-18.
- Cordero A, López-Palop R, Carrillo P, et al. Prevalencia e incidencia tras el alta hospitalaria de neoplasias en pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:267-273.
- Cordero A, Fácila L, García-Carrilero M, Gunturiz C, Montagud V, Núñez J. Hábitos dietéticos en el desayuno de pacientes que ingresan por síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:814-815.
- Galceran J, Amejjide A, Carulla M, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol*. 2017;19:799-825.
- Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet*. 2003;362:847-852.
- Mate Redondo C, Rodríguez-Pérez MC, Domínguez Coello S, et al. Mortalidad hospitalaria de 415.798 pacientes con IAM: 4 años antes en Canarias que en el conjunto de España. *Rev Esp Cardiol*. 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2018.05.009>.
- Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:1720-1732.
- Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation*. 2003;107:391-397.
- Puri R, Nissen SE, Libby P, et al. C-reactive protein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels, associate with coronary atheroma regression and cardiovascular events following maximally intensive statin therapy. *Circulation*. 2013;128:2395-2403.
- Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1119-1131.
- Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, et al. Effect of interleukin-1beta inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;390:1833-1842.
- Milojevic M, Head SJ, Parasca CA, et al. Causes of death following PCI versus CABG in complex CAD: 5-year follow-up of SYNTAX. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:42-55.
- Narula J, Nakano M, Virmani R, et al. Histopathologic characteristics of atherosclerotic coronary disease and implications of the findings for the invasive and noninvasive detection of vulnerable plaques. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1041-1045.
- Wang GK, Zhu JQ, Zhang JT, et al. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans. *Eur Heart J*. 2010;31:659-666.
- Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;366:2087-2106.
- Navi BB, Reiner AS, Kamel H, et al. Risk of arterial thromboembolism in patients with cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:926-938.
- De Haas EC, Oosting SF, Lefrandt JD, Wolffenbuttel BH, Sleijfer DT, Gietema JA. The metabolic syndrome in cancer survivors. *Lancet Oncol*. 2010;11:193-203.
- Chow EJ, Mueller BA, Baker KS, et al. Cardiovascular hospitalizations and mortality among recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Intern Med*. 2011;155:21-32.
- Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2319-2328.
- Carver JR, Shapiro CL, Ng A, et al. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol*. 2007;25:3991-4008.
- Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:987-998.
- Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA*. 2003;290:2831-2837.
- Heidenreich PA, Schnittger I, Strauss HW, et al. Screening for coronary artery disease after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 2007;25:43-49.
- Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:2231-2247.

31. Herrmann J, Yang EH, Iliescu CA, et al. Vascular toxicities of cancer therapies: the old and the new—an evolving avenue. *Circulation*. 2016;133:1272–1289.
32. Aichberger KJ, Herndlhofer S, Scherthaner GH, et al. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in CML. *Am J Hematol*. 2011;86:533–539.
33. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J*. 2016;37:2768–2280.
34. Iannaccone M, D'Ascenzo F, Vadalà P, et al. Prevalence and outcome of patients with cancer and acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a BleeMACS substudy. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018;7:631–638.
35. Wang F, Gulati R, Lennon RJ, et al. Cancer History Portends Worse Acute and Long-term Noncardiac (but Not Cardiac) Mortality After Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Mayo Clin Proc*. 2016;91:1680–1692.
36. Raposeiras-Roubín S, Faxén J, Íñiguez-Romo A, et al. Development and external validation of a post-discharge bleeding risk score in patients with acute coronary syndrome: The BleeMACS score. *Int J Cardiol*. 2018;254:10–15.
37. Serebruany VL, Cherepanov V, Cabrera-Fuentes HA, Kim MH. Solid cancers after antiplatelet therapy: Confirmations, controversies, and challenges. *Thromb Haemost*. 2015;114:1104–1112.
38. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2011;377:31–41.
39. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329–1339.
40. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706–1717.
41. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494–502.
42. Steinhubl SR, Berger PB, Mann 3rd JT, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:2411–2420.
43. Leader A, Zelikson-Saporta R, Pereg D, et al. The effect of combined aspirin and clopidogrel treatment on cancer incidence. *Am J Med*. 2017;130:826–832.
44. Kotronias RA, Kwok CS, Wong CW, Kinnaird T, Zaman A, Mamas MA. Cancer event rate and mortality with thienopyridines: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf*. 2017;40:229–240.
45. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014;371:2155–2166.
46. Serebruany VL, Kim MH, Cabrera-Fuentes HA, et al. Mortality and cancer after 12 versus 30 months dual antiplatelet therapy. The Korean Outcomes Registry Evaluating Antithrombotics (KOREA). *Thromb Haemost*. 2017;117:934–939.
47. Elmariah S, Doros G, Benavente OR, et al. Impact of clopidogrel therapy on mortality and cancer in patients with cardiovascular and cerebrovascular disease: a patient-level meta-analysis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018;11:e005795.
48. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001–2015.
49. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med*. 2012;367:1297–1309.
50. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;61:1045–1057.
51. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372:1791–1800.
52. Raposeiras Roubin S, Abu-Assi E, Muñoz Pousa I, et al. Risk of cancer after an acute coronary syndrome according to the type of P2Y₁₂ inhibitor. *Thromb Res*. 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2018.12.014>.
53. Tricoci P, Huang Z, Held C, et al. Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2012;366:20–33.
54. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2012;366:1404–1413.