

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Editorial

Cambio en el paradigma de la cardio-oncología: incidencia de neoplasias en pacientes con enfermedades cardiovasculares



Change in the cardio-oncology paradigm: neoplasm incidence in patients with cardiovascular disease

Alberto Cordero^{a,b,*} y Elías Martínez Rey-Rañal^a

^a Departamento de Cardiología, Hospital Universitario de San Juan, San Juan de Alicante, Alicante, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, España

La interrelación entre la cardiología y las neoplasias es un campo que está cobrando gran interés en la última década. La reducción de la mortalidad por muchos tipos de neoplasias se ha conseguido, en algunos casos, con tratamientos muy agresivos que aumentan el riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares posteriormente y esto ha generado un gran campo de estudio para la prevención y tratamiento de los pacientes que sobreviven a las neoplasias. Pero por otra parte, la reducción de la mortalidad de los pacientes con infarto ha generado un incremento de pacientes con cardiopatía isquémica crónica que tienen un alto riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares pero también neoplasias.

En un artículo recientemente publicado en REC: CardioClinics se presenta la incidencia y predictores de cáncer en una amplia cohorte de pacientes con un síndrome coronario agudo (SCA)¹. El artículo analiza, además, el pronóstico a largo plazo de los pacientes que desarrollaron un cáncer reflejando su elevada mortalidad. El estudio se llevó a cabo en el conjunto de los pacientes ingresados en 2 hospitales terciarios que recogieron un número destacado de variables y pacientes, lo cual permitió un análisis meticuloso de los factores relacionados con el pronóstico, además de

proporcionar alta representatividad. Los autores encontraron una incidencia de neoplasias de 2,47 casos por 100 pacientes/año e identificaron la edad, el género masculino, el tabaquismo y la infección por virus de la inmunodeficiencia humana como los principales factores de riesgo para el desarrollo de cáncer.

La relación del cáncer con la enfermedad cardiovascular es muy estrecha por tener muchos factores de riesgo en común, como la edad, el tabaquismo y la inflamación²; pero también por mera probabilidad, ya que son 2 enfermedades muy prevalentes en la población^{2,3}. En los últimos años ha aumentado el interés por la denominada cardio-oncología que se centró inicialmente en el estudio y tratamiento de la enfermedad cardíaca de los pacientes con enfermedades oncológicas⁴. Sin embargo, el artículo de Muñoz Pousa et al.¹ realizó un análisis diferente: la incidencia de neoplasias *de novo* tras un SCA. Este cambio de visión es muy interesante ya que analiza el impacto del desarrollo de neoplasias en pacientes que ya tienen enfermedad cardiovascular y muestra, además, el impacto del desarrollo de un cáncer en el pronóstico a largo plazo. La reducción en las últimas décadas de la mortalidad hospitalaria de los pacientes que presentan un SCA⁵ ha

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rccl.2019.03.002>.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: acorderofort@gmail.com (A. Cordero).

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2019.04.012>

2605-1532/© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

conllevado el incremento de pacientes con cardiopatía isquémica crónica que tienen un alto riesgo de presentar otras complicaciones cardiovasculares^{6,7}, pero también de otro origen, siendo las neoplasias las más temidas posiblemente.

La incidencia de neoplasias en los pacientes con enfermedades cardiovasculares parece superior al del resto de la población y la asociación es claramente ensombrecedora para los pacientes que las padecen⁸. Además, el hecho de que la mortalidad de los pacientes con SCA que tienen o desarrollan una neoplasia sea tan elevada, refleja la necesidad de mejorar el abordaje de estos pacientes y, avala el cambio de paradigma en la visión de la cardio-oncología. Sin embargo, este aspecto no ha sido analizado profundamente porque la mayoría de los estudios incluyen en la mortalidad de causa no cardiovascular, un grupo realmente heterogéneo de patologías. Sin embargo, en el estudio SYNTAX que incluyó a pacientes con cardiopatía crónica estable y enfermedad coronaria grave de 3 vasos o tronco, la mortalidad por cáncer supuso más del 2,3%, lo cual representaba casi la mitad de fallecimientos por causa no cardiovascular⁹. Por lo tanto, a parte de la enfermedad cardiovascular, las neoplasias suponen una de las principales amenazas para los pacientes que sobreviven a un SCA, no solo por su incidencia, sino también y especialmente, por la elevada mortalidad que conlleva. Posiblemente la creación de unidades de cardio-oncología resulta inviable fuera de los hospitales terciarios, pero probablemente sí sea pertinente y necesaria la formación y concienciación de los profesionales implicados en el seguimiento de los pacientes con enfermedades cardiovasculares. De hecho, una de las novedades del artículo de Muñoz Pousa et al.¹ es identificar los factores de riesgo que condujeron a mayor riesgo de neoplasias e incluso, proponer una escala de riesgo, lo cual podría ayudar a identificar a los pacientes en los que se debe vigilar de forma más cercana la posible aparición de neoplasias para los cardiólogos, o cualquier médico, implicados en el seguimiento de estos pacientes.

Los autores identificaron 4 factores de riesgo fundamentales para el desarrollo de neoplasias (la edad, el tabaquismo, el sexo masculino y la serología positiva para el virus de la inmunodeficiencia humana) e incluso proponen una escala de riesgo para estimar el riesgo de cáncer. Sus resultados coinciden con los de otra publicación, también reciente, que identificó la edad y el tabaquismo como los principales factores de riesgo para la incidencia de neoplasias tras un SCA⁸. Estos datos deberían hacer reflexionar, aún más, sobre el impacto tan devastador que tiene el tabaquismo tanto en las enfermedades cardiovasculares como en las neoplasias para potenciar y priorizar todas las estrategias que faciliten el abandono, y el no iniciarse nunca, en este hábito¹⁰. El tabaco sigue siendo la primera causa de muerte evitable en el mundo, con un impacto máximo en la mortalidad por enfermedades pulmonares, cardiovasculares y neoplásicas¹⁰. En las últimas décadas hemos asistido a importantes cambios sociales, poblaciones y legislativos que han tratado frenar la epidemia del tabaquismo, con resultados relevantes; sin embargo, el porcentaje de fumadores entre los pacientes jóvenes que ingresan por un SCA parece haber aumentado¹¹, al igual que entre los pacientes con cardiopatía isquémica crónica¹². Por tanto, la lucha contra el tabaquismo no puede darse por terminada sino que, más bien,

debería continuar considerándose una prioridad en la prevención cardiovascular. Además, gracias a datos como los del artículo de Muñoz Pousa et al.¹, se sigue poniendo en relieve el impacto del tabaquismo en el desarrollo de neoplasias tras haber sobrevivido a un SCA y sus consecuencias.

El cambio tan brusco y llamativo en el pronóstico de los pacientes que desarrollan una neoplasia parece explicarse, probablemente, por la agresividad de las neoplasias, ya que la mayor parte de la mortalidad se atribuyó a causas no cardiovasculares, sin que se observasen diferencias en los fallecimientos por causa cardiovascular. Este aspecto es realmente interesante y podría reflejar que el hecho de tener ya presente una enfermedad cardiovascular, caracterizada por un estado proinflamatorio crónico, limita la capacidad de curación frente a una neoplasia². Este podría ser, o más bien debería ser, un aspecto a tener en cuenta en el ámbito de la cardio-oncología para tratar de mejorar las estrategias del tratamiento oncológico en los pacientes con enfermedades cardiovasculares. De hecho, uno de los pocos tratamientos eficaces para el control específico de la inflamación, el anticuerpo monoclonal antiinterleucina-1B (canakinumab), ha demostrado reducir la incidencia de complicaciones cardiovasculares, pero también de cáncer, en pacientes con infarto agudo de miocardio previo¹³.

Otro aspecto interesante del artículo es la descripción del tipo de neoplasias, siendo las más frecuentes de piel, pulmón, colon, tracto urinario y próstata. Estos hallazgos coinciden con la publicación de Cordero et al.⁸. Por el contrario, el no coincidir con datos poblacionales que posicionan a las neoplasias de mama y próstata como las más frecuentes¹⁰, se podría atribuir al hecho de tratarse de una cohorte muy específica de pacientes que han sobrevivido a un SCA y que son mayoritariamente varones con una edad media de 65 años.

La principal limitación del artículo es contar con un seguimiento relativamente corto ($22,9 \pm 12,9$ meses) lo cual, posiblemente infraestimó tanto la incidencia de neoplasias como de los fallecimientos. En un artículo similar que contó con un seguimiento algo más largo (33,0 meses) la incidencia de neoplasias fue del 3,1%⁸. Ambos artículos observaron una mortalidad llamativamente elevada en los pacientes que desarrollaron una neoplasia *de novo*, que constituyen un grupo con tasas de mortalidad muy alejadas de las habituales para pacientes que sobreviven a la fase hospitalaria de un SCA.

Por último, es necesario hacer una mención al análisis estadístico llevado a cabo en el artículo. El análisis de cómo las neoplasias *de novo* modifican el pronóstico, supone un abordaje estadístico bastante complejo, ya que implica realizar un abordaje dinámico del riesgo. La forma habitual de analizar la mortalidad en los pacientes con SCA tiene en cuenta únicamente las características de los pacientes al comienzo del estudio. Sin embargo, por la historia natural de las enfermedades cardiovasculares, hay que tener en cuenta 2 aspectos clave: la elevada mortalidad durante el seguimiento y que las características de los pacientes varían a lo largo del tiempo. El primer aspecto implica tener en cuenta que la muerte es un evento competitivo para la incidencia de otras complicaciones, lo cual básicamente significa que los pacientes que fallecen no pueden desarrollar un cáncer. Por ejemplo, esto obliga a analizar la incidencia de complicaciones con modelos

de riesgo competitivos, que son fácilmente implementables¹⁴. Sin embargo, la variación en el tiempo de las características basales de los pacientes es un aspecto más complejo de analizar. La incidencia de neoplasias es relativamente frecuente tras un SCA, como podría ser también la insuficiencia cardiaca¹⁵ o un accidente cerebrovascular⁷, y es fácil hipotetizar que su aparición modifique el riesgo de muerte de cada paciente respecto a su riesgo en el momento del alta tras el SCA. Por tanto, el riesgo real de muerte a largo plazo debe tener en cuenta la aparición de estas situaciones modificadoras del riesgo, lo cual obliga a abordajes estadísticos más complejos, como los modelos de Markov para multiestados⁸ o la regresión de Cox longitudinal ajustada por covariables, llevada a cabo por Muñoz Pousa et al.¹ en su artículo.

Por tanto, el cáncer y el SCA son 2 entidades que aparecen de forma conjunta de manera frecuente y conllevan muy mal pronóstico. El cambio de paradigma de la cardio-oncología hacia la prevención y el tratamiento de las neoplasias en los pacientes con enfermedades cardiovasculares, como analiza el artículo de Muñoz Pousa et al.¹, es imperativo para continuar ampliando el conocimiento en este ámbito y poder mejorar el pronóstico y calidad de vida de los pacientes que sobreviven a un SCA.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses en relación con este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

- Muñoz Pousa I, Abu-Assi E, Manzano-Fernández S, et al. Incidence, predictors and prognosis of new-onset cancer after hospital discharge for acute coronary syndrome. *REC CardioClinics*. 2019;53:148-156.
- Libby P, Kobold S. Inflammation: a common contributor to cancer, aging, and cardiovascular diseases-expanding the concept of cardio-oncology. *Cardiovasc Res*. 2019;115:824-829.
- Raposeiras Roubín S, Cordero A. The two-way relationship between cancer and atherosclerosis. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72:487-494.
- Lopez-Fernandez T, Martin Garcia A, Santaballa Beltran A, et al. Cardio-Onco-Hematology in Clinical Practice. Position Paper and Recommendations. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:474-486.
- Alvarez-Alvarez B, Abou Jokh Casas C, Garcia Acuña JM, et al. Temporal trends between association of evidence-based treatment and outcomes in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2018;260:1-6.
- Agra Bermejo R, Cordero A, Garcia-Acuna JM, et al. Determinants and prognostic impact of heart failure and left ventricular ejection fraction in acute coronary syndrome settings. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:820-828.
- Cordero A, Rodriguez-Manero M, Garcia-Acuna JM, et al. Incidence and predictors of stroke in patients discharged with the diagnosis of acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2019;276:20-25.
- Cordero A, Lopez-Palop R, Carrillo P, et al. Prevalence and postdischarge incidence of malignancies in patients with acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:267-273.
- 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.
- Mortality GBD. Causes of Death C. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1459-1544.
- Puymirat E, Simon T, Steg PG, et al. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2012;308:998-1006.
- Cordero A, Galve E, Bertomeu-Martinez V, et al. Trends in risk factors and treatments in patients with stable ischemic heart disease seen at cardiology clinics between 2006 and 2014. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:401-407.
- Ridker PM. Canakinumab for residual inflammatory risk. *Eur Heart J*. 2017;38:3545-3548.
- Cordero A, Bertomeu-Gonzalez V, Rodriguez-Manero M. Letter by Cordero et al Regarding Article "Prevention of Stroke With the Addition of Ezetimibe to Statin Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome in IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial)". *Circulation*. 2018;137:2658-2659.
- Rodriguez-Manero M, Cordero A, Kreidieh O, et al. Proposal of a novel clinical score to predict heart failure incidence in long-term survivors of acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2017;243:211-215.