

# MÓDULO 3



# PROCOLOS SEMI EN RIESGO CARDIOVASCULAR

Coordinador:

**Miguel Camafort Babkowski**

Coordinador del Grupo de Trabajo de Riesgo Vascular de la SEMI

## Paciente Oncológico

**Autores:**

Nieves Martell Claros

José A. García Donaire

Jesús Cebollada del Hoyo



LA VISIÓN GLOBAL DE LA PERSONA ENFERMA



Trabajando juntos por un mundo más sano

Título general de la obra: **Protocolos SEMI en Riesgo Cardiovascular**

Título del módulo 3: **Paciente Oncológico**

Coordinador:

**Miguel Camafort Babkowski**

*Coordinador del Grupo de Trabajo de Riesgo Vascular de la SEMI (04/2009 a 04/2013).*

Servicio de Medicina Interna. ICMiD. Hospital Clínic-IDIBAPS. Universidad de Barcelona.

Autores:

**Nieves Martell Claros**

Unidad de Hipertensión Arterial. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

**José A. García Donaire**

Unidad de Hipertensión Arterial. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

**Jesús Cebollada del Hoyo**

Servicio de Medicina Interna. Unidad de Hipertensión Arterial y Riesgo Vascular. Hospital Clínico Lozano Blesa. Zaragoza.

Obra patrocinada por Pfizer



Trabajando juntos por un mundo más sano

 **euromedice**

Avda. dels Vents, 9-13, Esc. B, 2.º 1.ª

08917 Badalona

euromedice@euromedice.net

www.euromedice.net

Depósito legal: B. 27976-2013

ISBN: 978-84-15134-18-3

Edición patrocinada por Pfizer

© Copyright 2015. EUROMEDICE, Ediciones Médicas, S.L.

Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

MÓDULO  
3



# PROTOSCOLOS SEMI EN RIESGO CARDIOVASCULAR

Coordinador:

**Miguel Camafort Babkowski**

Coordinador del Grupo de Trabajo de Riesgo Vascular de la SEMI

Paciente Oncológico







# PROTOS SEMI EN RIESGO CARDIOVASCULAR

Coordinador:

**Miguel Camafort Babkowski**

Coordinador del Grupo de Trabajo de Riesgo Vascular de la SEMI

## Paciente Oncológico

<b>Factores de Riesgo Cardiovascular en el Paciente Oncológico .....</b>	<b>5</b>
<b>Hipertensión Arterial en el Paciente Oncológico .....</b>	<b>7</b>
<b>Tratamiento de la Dislipemia en el Paciente Oncológico .....</b>	<b>33</b>



# Factores de Riesgo Cardiovascular en el Paciente Oncológico



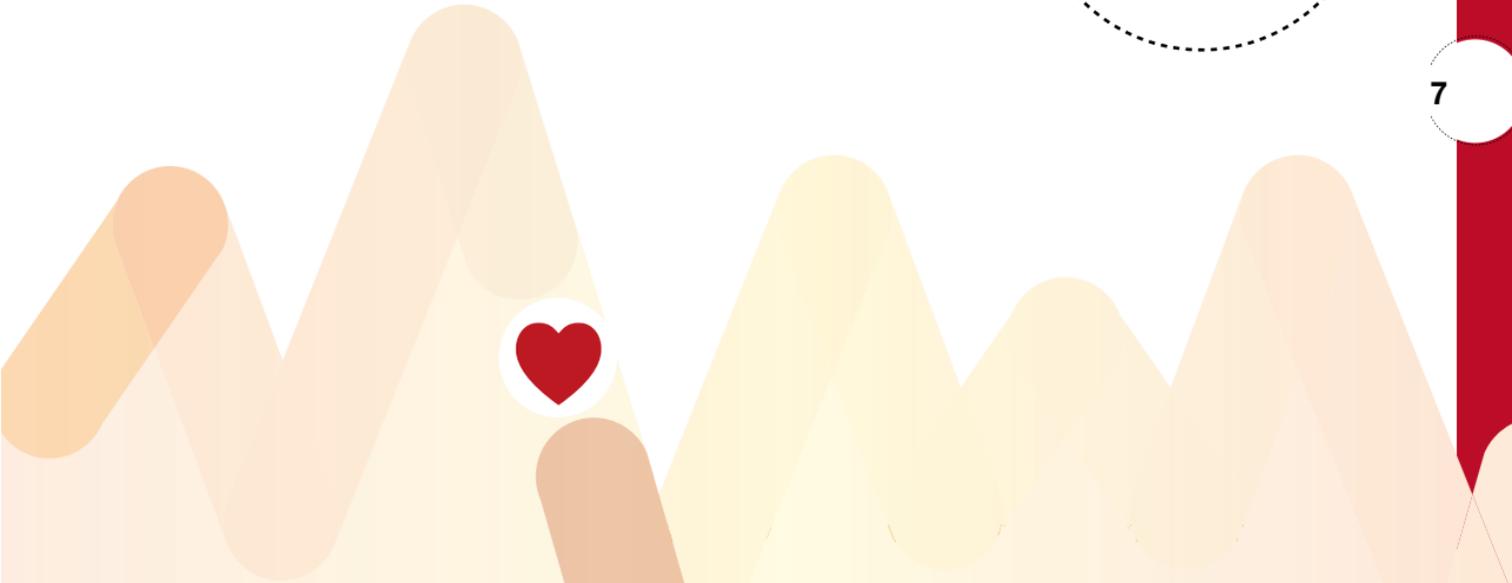
## Factores de Riesgo Cardiovascular en el Paciente Oncológico

---

6

- ✦ Clara relación entre los diversos FRCV y el cáncer.
- ✦ Importancia de llevar a cabo un abordaje preventivo cardiovascular para evitar complicaciones (estilos de vida y fármacos).
- ✦ Especial necesidad de controlar la PA y la dislipemia en el paciente oncológico a causa de la quimioterapia (mayor evidencia).

# Hipertensión Arterial en el Paciente Oncológico



## Factor de crecimiento vascular endotelial

---

Se trata de una proteína inductora de la formación de vasos sanguíneos (vasculogénesis) y tiene un papel fundamental en el crecimiento de vasos nuevos (angiogénesis) que se produce en situación de hipoxia.

Factor de crecimiento vascular endotelial

```
graph LR; A[Factor de crecimiento vascular endotelial] --> B[Desempeña un papel crucial bajo condiciones fisiológicas en la formación del sistema circulatorio.]; A --> C[La angiogénesis es indispensable para el crecimiento y persistencia de tumores sólidos y sus metástasis.]; A --> D[Es un estimulador mayor de la angiogénesis.]; A --> E[Es foco de interés tanto en la investigación vascular como en oncología.];
```

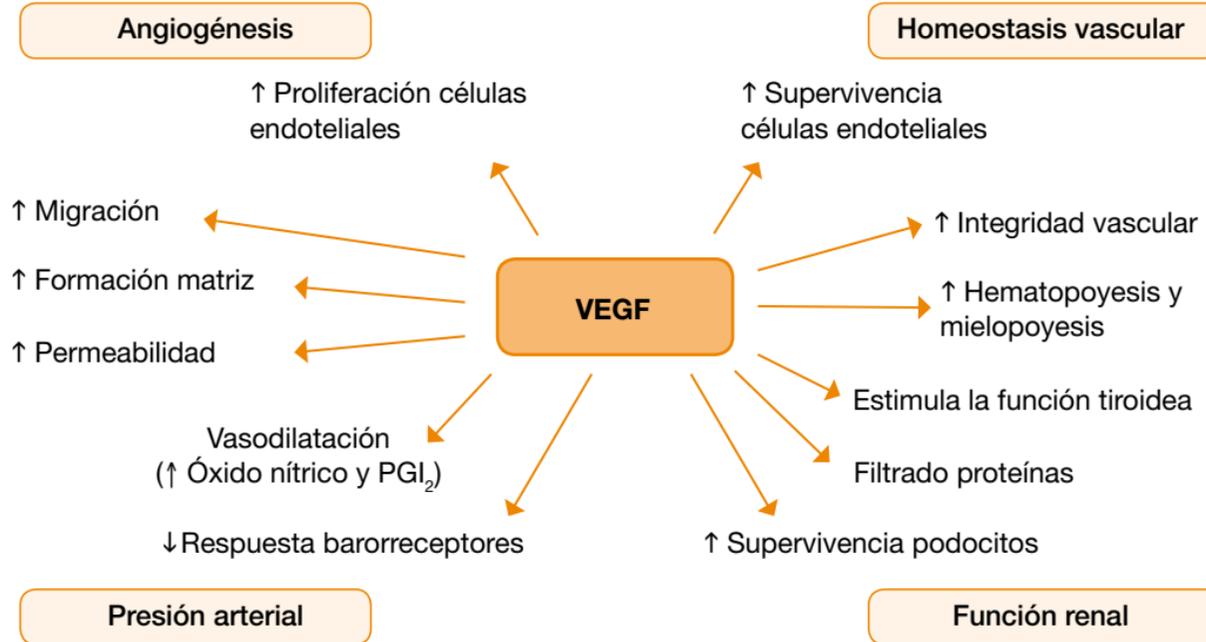
Desempeña un papel crucial bajo condiciones fisiológicas en la formación del sistema circulatorio.

La angiogénesis es indispensable para el crecimiento y persistencia de tumores sólidos y sus metástasis.

Es un estimulador mayor de la angiogénesis.

Es foco de interés tanto en la investigación vascular como en oncología.

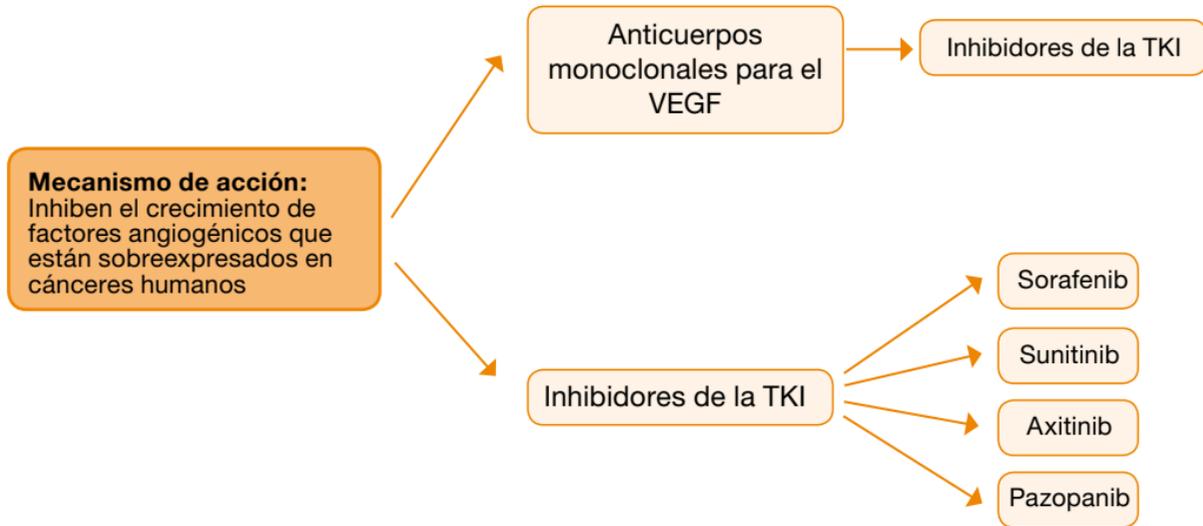
## Funciones Biológicas del VEGF<sup>1</sup>



PGI<sub>2</sub>: prostaciclina; VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial.



## Tipos de Antiangiogénicos



TKI: tirosina quinasa; VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial.

## Posibles Efectos Adversos derivados de la Inhibición del VEGF

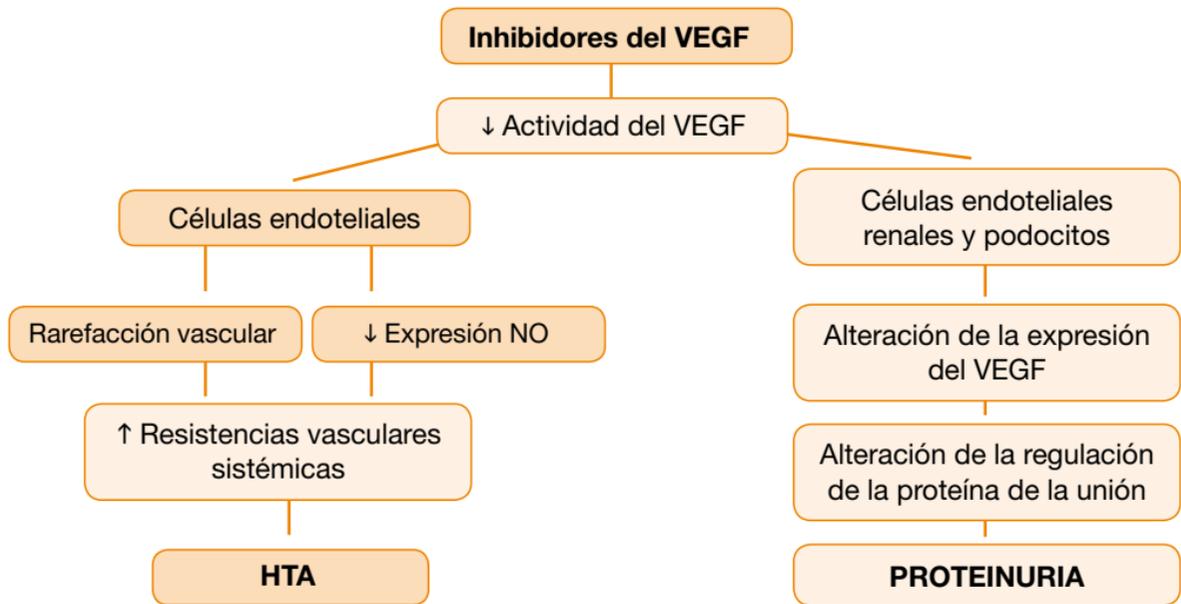
---

Toxicidad	Mecanismo subyacente
Sangrado, curación heridas	Disfunción plaquetaria
Eventos trombóticos	↑ Expresión tisular, reducción NO, activación directa de las plaquetas, apoptosis células endoteliales
Hipertensión arterial	↓ NO o PGI, ↑ rigidez arterial, alteración función endotelial
Hipotiroidismo	Alteración funcional células tiroideas, ↓ vascularización tiroidea
Astenia	Hipotiroidismo
Proteinuria y edemas	Disfunción podocitaria, hipertensión arterial
Leucopenia, linfopenia	Inhibición hemato y mielopoyesis
Mareo, náuseas, diarrea	Alteraciones mucosas
Toxicidad cutánea	Apoptosis células epidérmicas

NO: óxido nítrico; PGI: prostaglandina I; VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial.



## Mecanismo de HTA inducido por Inhibidores de la Angiogénesis<sup>2</sup>

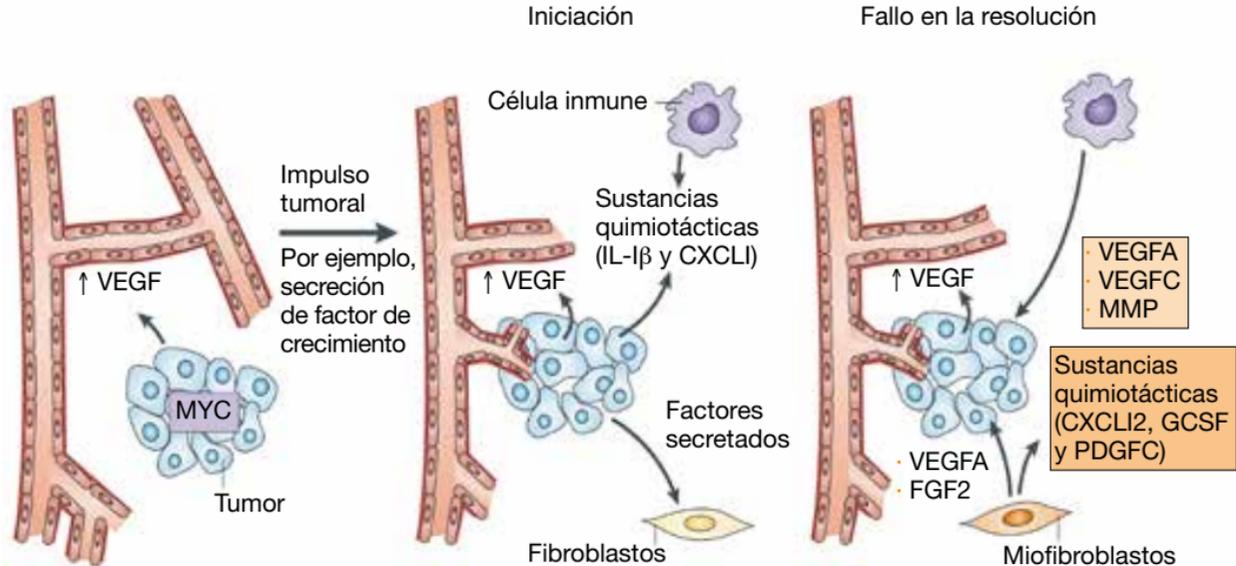


La presencia de hipertensión preexistente, una edad  $\geq 60$  años y un índice de masa corporal  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> identifica a los pacientes en riesgo de elevación significativa de la PA inducida por la terapia anti-VEGF<sup>3</sup>.

HTA: hipertensión arterial; NO: óxido nítrico; VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial.

## Diferencias entre Angiogenesis Fisiológica y Patológica<sup>4</sup>

### Angiogenesis patológica (angiogenesis tumoral inducida por oncogenes)



CXCL1: citoquina CXC inflamatoria de macrófagos; CXCL12: citoquina CXC inflamatoria de macrófagos-2 alfa; GCSF: factor estimulante de colonias de granulocitos; IL-1 $\beta$ : interleucina 1 $\beta$ ; FGF2: factor 2 de crecimiento de los fibroblastos; MMP: metaloproteinasas de matriz; MYC: familia de protooncogenes; PDGFC: factor de crecimiento derivado de plaquetas C; VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial; VEGFA: factor de crecimiento vascular endotelial A; VEGFC: factor de crecimiento vascular endotelial C.



## Incidencia de HTA y Cardiotoxicidad de cada Tratamiento<sup>2</sup>

Tratamiento disfunción ventricular izquierda	Tipo	Diana terapéutica	Incidencia HTA	Incidencia
Bevacizumab	MoAb	VEGF	24 %-28 %	2 %-15 %
Sorafenib	smTKI	Raf-1, B-Raf, VEGFR2, PDGFR, FLT-3, c-kit	17 %-23 %	10 %-21 %
Sunitinib	smTKI	VEGFR, PDGFR, c-kit	22 %-47 %	10 %-19 %
Pazopanib	smTKI	VEGFR, PDGFR, c-kit, 1, FGF3, IL2	33 %-40 %	?

c-kit: receptor de la tirosina quinasa; HTA: hipertensión arterial; MoAb: anticuerpo monoclonal; PDGFR: receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas; smTKI: inhibidores de tirosina quinasa de molécula pequeña; VEGFR: receptor del factor de crecimiento endotelial vascular.

## Bevacizumab e Incidencia de HTA

---

- ⚡ Es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el VEGF-A, vía intravenosa.
- ⚡ Aprobado para tratamiento de<sup>5</sup>:
  - Adenocarcinoma colorrectal metastásico.
  - Cáncer de pulmón no *oat cell*.
  - Cáncer de mama metastásico.
  - Cáncer renal metastásico.
- ⚡ 2003, estudio fase 2, n = 104 pacientes con cáncer de colon metastásico → 28 %<sup>6</sup>.
- ⚡ 2004, estudio fase 3, n = 393 pacientes con cáncer de colon → 22 %<sup>7</sup>.
- ⚡ 2010, metaanálisis, n = 12.656 pacientes con diversos tipos de tumores → 23,6 %<sup>8</sup>.

HTA: hipertensión arterial; VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial.



## Sorafenib e Incidencia de HTA

---

- ✦ Es un fármaco inhibidor de la TKI, vía oral.
- ✦ Acción antiangiogénica limitando la proliferación de las células del músculo liso vascular.
- ✦ Aprobado para tratamiento de<sup>9</sup>:
  - Cáncer hepatocelular.
  - Cáncer renal metastásico.
- ✦ 2007, estudio fase 2, n = 903 pacientes con cáncer renal metastásico → 17 %<sup>10</sup>.
- ✦ 2008, metaanálisis, n = 4.599 pacientes con diversos tipos de tumores → 23,4 %<sup>11</sup>.

## Sunitinib e Incidencia de HTA

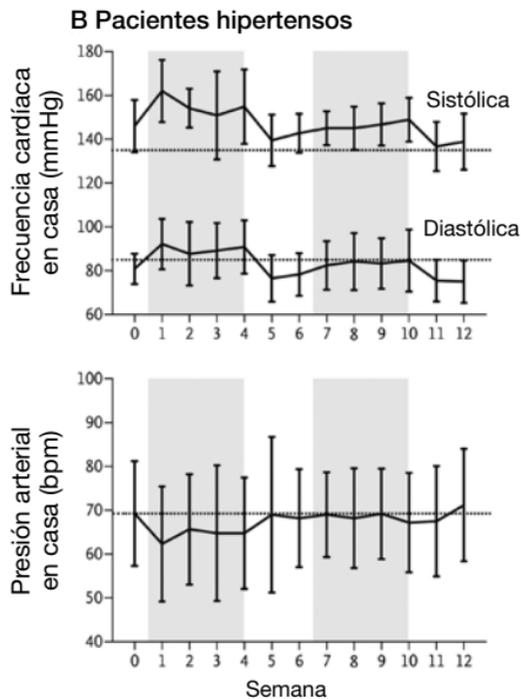
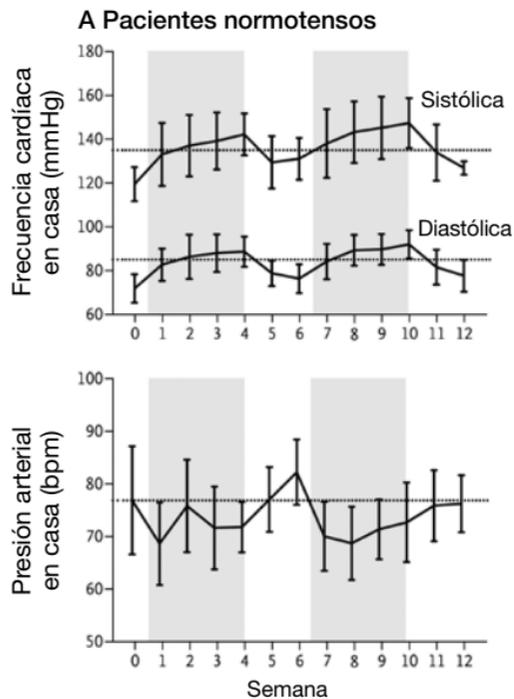
---

- ✦ Es un fármaco inhibidor de la TKI, vía oral.
- ✦ Acción antiangiogénica a través de la inhibición del VEGFR 1-3, PDGFR, c-kit.
- ✦ Aprobado para tratamiento de<sup>12</sup>:
  - Cáncer renal avanzado/metastásico.
  - GIST metastásico o irresecable tras fracaso intolerancia al imatinib.
  - Tumores neuroendocrinos pancreáticos.
- ✦ 2007, estudio fase 1/2, n = 75 pacientes GIST → 47 %<sup>13</sup>.
- ✦ 2007, estudio fase 3, n = 750 pacientes con cáncer renal metastásico → 24 %<sup>14</sup>.
- ✦ 2009, metaanálisis, n = 4.999, con cáncer renal y GIST → 21,6 %<sup>15</sup>.

c-kit: receptor de la tirosina quinasa; GIST: tumor del estroma gastrointestinal; HTA: hipertensión arterial; PDGFR: receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas; TKI: tirosina quinasa; VEGFR: receptor del factor de crecimiento endotelial vascular.



## Respuesta de la Presión Arterial al tratamiento con Sunitinib según Estatus Basal<sup>16</sup>



## Características Especiales de esta Población

---

- ✦ Históricamente, **poco interés** por el control de la HTA en el paciente oncológico.
- ✦ Indicado para pacientes con **metástasis y esperanza de vida limitada**.
- ✦ En ocasiones, el tratamiento quimioterápico **durará unos meses**.
- ✦ **Objetivos individualizados**. Inicialmente, idénticos a población no oncológica.

HTA: hipertensión arterial.



## ¿Por qué es importante el Tratamiento de la HTA en el Paciente Oncológico?

---

- ❖ **Gran número de eventos** adversos relacionados con la elevación de la PA.
- ❖ **Inhibidores del VEGF provocan elevaciones** bruscas y severas de la PA. No hay método de predicción de respuesta.
- ❖ El tratamiento anti-HTA puede incidir en la **supervivencia**.
- ❖ Al cronificarse un gran número de casos, los **objetivos de PA son similares** a los de la población general.
- ❖ El **tratamiento precoz y eficaz** de la HTA logra optimizar (y aumentar si es necesario) la dosis del quimioterápico.

## Sistemas Biológicos compartidos con la Enfermedad Cardiovascular

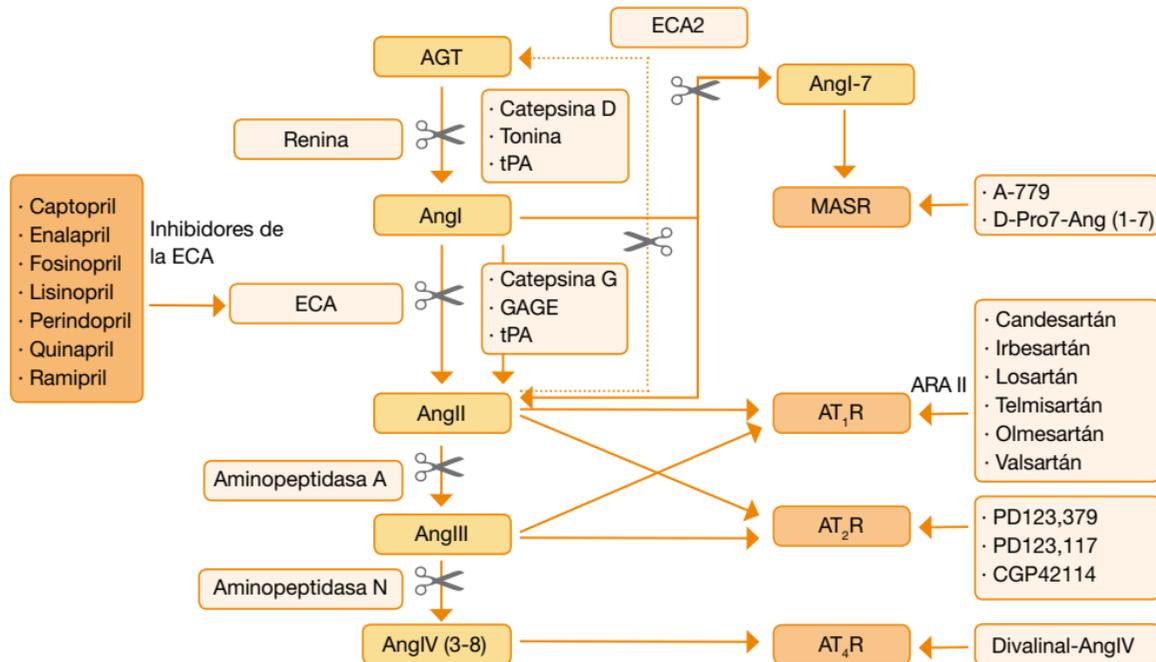
---

- ✦ Los **sistemas biológicos** relevantes en la patogénesis del cáncer humano son **compartidos** por la enfermedad cardiovascular<sup>2</sup>.
- ✦ El **sistema renina-angiotensina-aldosterona** desempeña un papel clave en la vasculogénesis y en la angiogénesis tumoral<sup>2</sup>.
- ✦ Por ello, tal vez los **inhibidores del SRA** podrían ser de elección en este tipo de hipertensión<sup>17</sup>.

SRA: sistema renina-angiotensina.



## Los Inhibidores del SRA pueden tener un rol especial<sup>17</sup>



AGT: angiotensinógeno; Ang: angiotensina; ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; AT<sub>1</sub>R: receptor de la angiotensina 1; AT<sub>2</sub>R: receptor de la angiotensina 2; AT<sub>4</sub>R: receptor de la angiotensina 4; ECA: enzima de conversión de angiotensina; GAGE: enzima generadora de angiotensina sensible a quimostalina; MASR: receptor del oncogén Mas; SRA: sistema renina-angiotensina; tPA: activador del plasminógeno tisular.

## Acción de los Inhibidores del SRA en progresión del Cáncer

---

- ⚡ Existe una **acción de la angiotensina II** como factor de crecimiento de la génesis y desarrollo de algunos tipos de tumores.
- ⚡ Puede tener repercusión sobre la **neovascularización tumoral**.
- ⚡ Existe **controversia** en este sentido en varios metaanálisis<sup>18</sup>.
- ⚡ Una reciente revisión sistemática concluye que el uso de inhibidores del **SRA está asociado con un mejor pronóstico** en pacientes oncológicos, incluyendo cáncer de páncreas, renal, de mama, de colon y de próstata<sup>17</sup>.

SRA: sistema renina-angiotensina.



## Acciones pretratamiento con anti-VEGF

---

- ✦ Valorar si el paciente era hipertenso antes del tratamiento quimioterápico.
- ✦ Evaluación-**estratificación del riesgo** cardiovascular:
  - Detección de **lesión orgánica subclínica**.
  - Historia de **enfermedad cardiorrenal o vascular**.
- ✦ Descartar otras posibles causas de **HTA secundaria**.
- ✦ Entrenar al paciente en **AMPA** como complemento a la medida casual (comentar con un oncólogo la técnica correcta). Si hay dudas, utilizar **MAPA**.

## Acciones intratratamiento con anti-VEGF

---

- ⚡ Monitorización estrecha de la PA.
- ⚡ Crisis HTA más frecuentes durante la **primera semana** de tratamiento.
- ⚡ Rellenar el **diario de medidas** de PA.
- ⚡ **Iniciar tratamiento anti-HTA** en función de cifras de PA, riesgo cardiovascular asociado y magnitud de la elevación. Siempre si la PA diastólica aumenta más de 20 mmHg.
- ⚡ Finalizado el tratamiento quimioterápico, debe continuar la **monitorización**.

HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial; VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial.



## Manejo Farmacológico de la HTA en Pacientes Oncológicos

---

- ✦ **No existen datos** suficientes para generar algoritmos.
- ✦ Asegurar **adherencia**.
- ✦ Datos de empleo de **varias líneas de anti-HTA** sin estudios comparativos.
- ✦ Se debe tener en cuenta:
  - Tipo de cáncer, contraindicaciones e interacciones farmacológicas.
  - Condiciones específicas para alguna familia de fármacos.
  - Tiempo hasta alcanzar objetivo terapéutico. Rol combinaciones.
- ✦ **Prevenir la hipotensión** de los períodos de descanso.
- ✦ Monitorización de **efectos secundarios**.
- ✦ Monitorización de **función renal y hepática**, electrolitos.
- ✦ **Reevaluar dosis** de anti-HTA en cada ciclo de quimioterapia según casos.
- ✦ Puede ser necesaria la **suspensión temporal** del fármaco antitumoral (más sencillo para inhibidores de la TKI):
  - HTA grado 3 de inicio brusco sin respuesta al anti-HTA.
  - Elevación de PA brusca, muy sintomática.
  - Existen datos favorables al uso de dinitrato de isosorbide, nebivolol o inhibidores de la fosfodiesterasa por tener efecto ↑ NO.

HTA: hipertensión arterial; NO: óxido nítrico; PA: presión arterial; TKI: tirosina quinasa.

---

## Análisis de uso de antihipertensivos en Oncología<sup>19</sup>

Tipo de fármaco	Situaciones específicas de riesgo	Indicaciones especiales	Precauciones/contraindicaciones
IECA	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Coadministración con agentes que requieran monitorización de función renal (cisplatino)</li> <li>- HiperK+</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disfunción sistólica ventricular izquierda</li> <li>- Nefropatía diabética</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad renovascular</li> <li>- Enfermedad vascular periférica</li> <li>- Insuficiencia renal</li> </ul>
ARA II	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Coadministración con agentes que requieran monitorización de función renal (cisplatino)</li> <li>- HiperK+</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disfunción sistólica ventricular izquierda</li> <li>- Nefropatía diabética</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad renovascular</li> <li>- Enfermedad vascular periférica</li> <li>- Insuficiencia renal</li> </ul>
Betabloqueantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Astenia o debilidad intensa</li> <li>- Fármacos que prolonguen QT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cardiopatía isquémica</li> <li>- Ansiedad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bradicardia</li> <li>- Diabetes (riesgo hipoglucemias)</li> <li>- Asma/EPOC</li> </ul>
Antagonistas del calcio	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edemas MMII</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ancianos</li> <li>- HSA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Taquicardia refleja (DHP)</li> <li>- ICC</li> <li>- Fármacos que se metabolizan por el CYP450 (no DHP)</li> </ul>
Tiazidas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gota</li> <li>- Hipercalcemia</li> <li>- HipoK+</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ancianos</li> <li>- HSA</li> <li>- Prevención secundaria a ictus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gota</li> <li>- Alergia a sulfamidas</li> </ul>

ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; DHP: dihidropiridínicos; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; hiperK+: hiperpotasemia; hipoK+: hipopotasemia; HSA: hipertensión sistólica aislada; ICC: insuficiencia cardíaca crónica; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; MMII: miembros inferiores.



## Tratamiento antihipertensivo con ARA II en pacientes oncológicos en quimioterapia

---

🌊 **Losartán:**

- Superior a amlodipino en población anciana oncológica<sup>20</sup>.
- Efecto protector sobre la lesión renal inducida por cisplatino<sup>21</sup>.

🌊 **Valsartán:**

- Reduce la cardiotoxicidad de la quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona)<sup>22</sup>.

🌊 **Olmesartán:**

- Regula la angiogénesis por VEGF, disminuyendo la PA en pacientes tratados con sunitinib<sup>23</sup>.

🌊 **Telmisartán:**

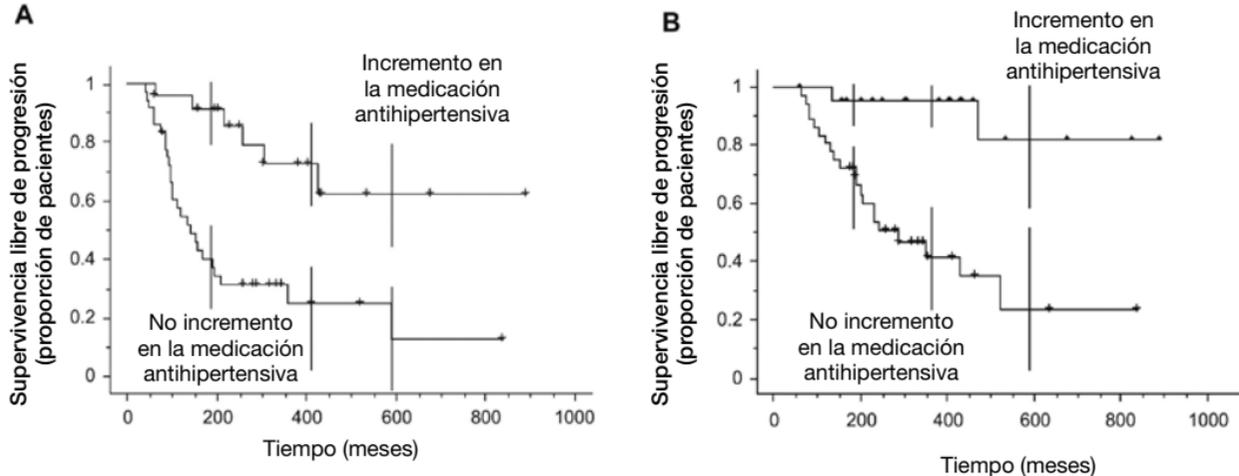
- Efecto protector en la afectación ventricular producida por epirubicin<sup>24</sup>.

AGE: productos avanzados de la glicosilación; CHOP: régimen quimioterápico compuesto de ciclofosfamida, hidroxidaunorubicina (adriamicina), vincristina y prednisona; PA: presión arterial; VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial.

---

## HTA como predictor de respuesta favorable al Tratamiento Quimioterápico<sup>25</sup>

n = 64 pacientes con cáncer renal metastásico  
tratados con sunitinib



Los pacientes del grupo de respuesta favorable al tratamiento, que consiguieron una mayor supervivencia (figura B), presentaron, ya desde los primeros meses de tratamiento, un menor incremento en la necesidad de tratamiento antihipertensivo respecto a los otros pacientes (figura A).

HTA: hipertensión arterial.



## Conclusiones y Recomendaciones

---

- ✦ A los pacientes que vayan a **iniciar tratamiento con inhibidores angiogénicos** se les debe **evaluar** cuidadosamente la **PA y la función renal antes, durante y después**.
- ✦ Las **cifras de PA para estratificación del riesgo** cardiovascular son idénticas a las de la **población general**.
- ✦ El **tratamiento farmacológico debe elegirse de forma individual** en función de las características del tumor y las comorbilidades.
- ✦ La **respuesta hipertensiva al tratamiento oncológico puede predecir mejor pronóstico**, lo que necesita ser evaluado en ensayos clínicos controlados.
- ✦ Nos encontramos ante una nueva **causa secundaria de HTA**.
- ✦ No se conoce cuál es la alteración hemodinámica exacta que subyace en este tipo de hipertensión.
- ✦ No se conoce cuál es el fármaco antihipertensivo más apropiado y efectivo para esta situación.
- ✦ No se conoce la repercusión a largo plazo que imprime la subida de la PA inducida por los inhibidores angiogénicos.

HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial.

---

## Bibliografía

---

1. Verheul HM, Pinedo HM. Possible molecular mechanisms involved in the toxicity of angiogenesis inhibition. *Nat Rev Cancer* 2007;7(6):475-85.
2. Rees ML, Khakoo AY. Molecular mechanisms of hypertension and heart failure due to antiangiogenic cancer therapies. *Heart Fail Clin* 2011;7(3):299-311.
3. Hamnvik OP, Choueiri TK, Turchin A, McKay RR, Goyal L, Davis M, et al. Clinical risk factors for the development of hypertension in patients treated with inhibitors of the VEGF signaling pathway. *Cancer* 2015;121:311-9.
4. Chung AS, Lee J, Ferrara N. Targeting the tumour vasculature: insights from physiological angiogenesis. *Nat Rev Cancer* 2010;10(7):505-14.
5. Ficha Técnica Avastin® (Roche Farma).
6. Gordon MS, Margolin K, Talpaz M, Sledge GW Jr, Holmgren E, Benjamin R, et al. . Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(3):843-50.
7. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2335-42.
8. Ranpura V, Pulipati B, Chu D, Zhu X, Wu S. Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis *Am J Hypertens* 2010;23(5):460-8.
9. Ficha Técnica Nexavar® (Bayer Hispania).
10. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al.; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):125-34.
11. Wu S, Chen JJ, Kudelka A, Lu J, Zhu X. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2008;9(2):117-23. Epub 2008 Jan 24.
12. Ficha Técnica Sutent®.
13. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, Dallabrida SM, Zurakowski D, Nguyen L, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007;370(9604):2011-9.



## Bibliografía

---

14. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):115-24.
  15. Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2009;48(1):9-17.
  16. Azizi M, Chedid A, Oudard S. Home blood-pressure monitoring in patients receiving sunitinib. *N Engl J Med* 2008;358(1):95-7.
  17. Mc Menamin UC, Murray LJ, Cantwell MM, Hughes CM. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in cancer progression and survival: a systematic review. *Cancer Causes Control* 2012;23(2):221-30.
  18. ARB Trialists Collaboration. Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, candesartan, and losartan on cancers in 15 trials enrolling 138,769 individuals. *J Hypertens* 2011;29(4):623-35.
  19. de Jesús González N, Robinson E, Moslehi J, Humphreys BD. Management of antiangiogenic therapy-induced hypertension. *Hypertension* 2012;60(3):607-15.
  20. Motta M, Russo C, Vacante M, Llardo R, Reitano F, Cammalleri L, et al. Losartan vs. amlodipine treatment in elderly oncologic hypertensive patients: A randomized clinical trial. *Arch Gerontol Geriatr* 2011;53:60-3.
  21. Saleh S, Ain-Shoka AA, El-Demerdash E, Khalef MM. Protective effects of the angiotensin II receptor blocker losartan on cisplatin-induced kidney injury. *Chemotherapy* 2009;55:399-406.
  22. Nakamae H, Tsumura K, Yoshiki Terada Y, Takahiko Nakane T, Nakamae M, Ohta K. Notable effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone. *Cancer* 2005;104:2495-8.
  23. Yamagishi S, Matsui T, Nakamura K, Inoue H, Takeuchi M, Ueda S, et al. Olmesartan blocks advanced glycation end products (AGEs)-induced angiogenesis in vitro by suppressing receptor for AGEs (RAGE) expression. *Microvasc Res* 2008;75(1):130-4. Epub 2007 May 18.
  24. Cadeddu C, Piras A, Mantovani G, Deidda M, Dessì M, Madeddu C, et al. Protective effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan on epirubicin-induced inflammation oxidative stress, and early ventricular impairment. *American Heart Journal* 2010;160(3):487.e1-7.
  25. Bono P, Rautiola J, Utraiainen T, Joensuu H. Hypertension as predictor of sunitinib treatment outcome in metastatic renal cell carcinoma. *Acta Oncol* 2011;50(4):569-73. Epub 2011 Jan 5.
-

# Tratamiento de la Dislipemia en el Paciente Oncológico



### Introducción (I)

---

- ✦ Los pacientes con **cáncer** que reciben un tratamiento antineoplásico presentan un incremento notable de desarrollar **enfermedad cardiovascular**. Esto no solo es debido al tratamiento recibido, sino a que el cáncer y la enfermedad cardiovascular **comparten** con frecuencia **factores de riesgo** comunes, más allá de la edad.
  - ✦ En el pasado, este riesgo era menos evidente porque la esperanza de vida acortada del paciente no permitía desarrollar complicaciones cardiovasculares. En la actualidad, sin embargo, el diagnóstico precoz de la enfermedad y la eficacia de las distintas alternativas terapéuticas convierten las complicaciones cardiovasculares en un asunto relevante en el paciente oncológico.
  - ✦ El concepto de **cardiotoxicidad** es amplio. Incluye, según el National Cancer Institute, cualquier toxicidad que afecta al corazón.
  - ✦ El uso de quimioterápicos, la radioterapia o las terapias moleculares pueden producir daños en el sistema cardiovascular (ver tabla)<sup>1</sup>. Son bien conocidos los efectos de distintos agentes sobre la función ventricular cardíaca o sobre el riesgo de desarrollar hipertensión arterial.
  - ✦ La relación entre tratamiento antineoplásico y cardiopatía isquémica, donde se obtiene mayor beneficio en el tratamiento de la dislipemia, es menos frecuente. No obstante, sí que se describe un **incremento de incidencia de cardiopatía isquémica** en los pacientes sometidos a **radioterapia torácica y cervical**, con especial atención a las mujeres que recibieron radioterapia para el cáncer de mama. En ellas, las tasas de eventos coronarios pueden incrementarse en más de un 7 % por cada *gray* recibido en la radioterapia, y el incremento de riesgo puede manifestarse en los primeros cinco años tras la radioterapia y continuar durante las tres décadas posteriores<sup>2</sup>.
-

## Introducción (II)

### Relación entre quimioterápicos y daño vascular<sup>1</sup>

Quimioterápicos	Posible daño cardiovascular
Antraciclinas y antraquinonas	IC, DVI, miocarditis aguda, arritmias
Capecitabina, 5-fluoracilo, citarabina	Isquemia, pericarditis, IC, <i>shock</i> cardiogénico
Paclitaxel, alcaloides vinca	Bradicardia sinusal, taquicardia ventricular, bloqueo A-V, hipotensión arterial, IC, isquemia
Ciclofosfamida	Activación neurohumoral, insuficiencia mitral
Imatinib	Arritmias, IC, angioedema, DVI
Sorafenib	HTA, arritmias
Sunitinib	HTA, arritmias
MSRE	Tromboembolismo
Trastuzumab	Arritmias, IC, angioedema, DVI
Bevacizumab	HTA, tromboembolismo
Radioterapia torácica	Isquemia, fibrosis miocárdica, valvulopatía, DVI

A-V: auriculoventricular; DVI: disfunción ventricular izquierda; HTA: hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardíaca; MSRE: moduladores selectivos de los receptores de estrógenos.



## Dislipemia como Factor de Riesgo Oncológico (I)

---

- ✦ La **relación entre niveles de colesterol e incidencia de cáncer** ha sido analizada exhaustivamente y los resultados son **controvertidos**<sup>3</sup>.
- ✦ Los mecanismos por los que los lípidos pueden contribuir a la carcinogénesis no son bien conocidos. Se ha sugerido que el **malondialdehído**, un producto de la peroxidación lipídica, puede favorecer la **carcinogenicidad** y **mutagenicidad** al alterar la cadena de ADN vía adenina y citosina<sup>4</sup>.
- ✦ Al mismo tiempo, otros autores sugieren que son los **niveles bajos de colesterol** los que pueden estar relacionados con la aparición de algunas neoplasias.
- ✦ En la siguiente tabla se exponen algunas relaciones descritas, a veces contradictorias, entre perfil lipídico y enfermedades neoplásicas.

## Dislipemia como Factor de Riesgo Oncológico (II)

### Alteraciones lipídicas descritas en pacientes diagnosticados de cáncer

Órgano	Alteración lipídica asociada	Fuente
Próstata	↑ Colesterol total ↓ c-HDL ↑ c-LDL	Magura et al <sup>5</sup> .
Mama	↑ Colesterol total ↑ c-LDL ↑ TG	Ray et al <sup>6</sup> .
	↓ Colesterol total ↓ HDL ↑ TG	Shah et al <sup>7</sup> .
Ovario	↓ Colesterol total ↓ TG ↓ c-HDL	Qadir MI et al <sup>8</sup> .
Cabeza y cuello	↓ Colesterol total ↓ c-HDL ↓ c-VLDL ↓ TG	Patel et al <sup>9</sup> .

c-HDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; c-VLDL: colesterol asociado a lipoproteínas de muy baja densidad; TG: triglicéridos.



### Dislipemia como Factor de Riesgo Oncológico (III)

---

- ✦ Los datos provenientes de estudios poblacionales y metaanálisis son confusos. Un estudio prospectivo de 22.000 hombres entre 35 y 64 años no encontró diferencias en los niveles de colesterol entre aquellos que presentaron un nuevo diagnóstico de cáncer durante los cinco años siguientes y los que no<sup>10</sup>.
- ✦ De igual modo, dos metaanálisis no encontraron asociación entre niveles bajos de colesterol y riesgo de cáncer o mortalidad atribuida al cáncer<sup>11,12</sup>. Algunos trabajos, sin embargo, sugieren que los niveles de colesterol sí que ejercen un cierto efecto sobre el cáncer.
- ✦ El estudio JPHC encontró que los **niveles bajos de colesterol** se asociaban con un aumento de **riesgo de neoplasia hepática** al mismo tiempo que dichos niveles bajos se correlacionaban con una **disminución del riesgo de cáncer de próstata**<sup>13</sup>. Sin embargo, el Prostate Cancer Prevention Trial limitó este efecto protector a la neoplasia prostática de alto grado<sup>14</sup>.
- ✦ Pero la cuestión no resuelta es si los niveles bajos de colesterol son un **factor de riesgo** o meros **marcadores** de una enfermedad incipiente. El proceso fisiopatológico que subyace en esta relación entre niveles bajos de colesterol y neoplasia no es bien conocido.
- ✦ Entre los mecanismos propuestos se encuentra el efecto potencial del **factor de necrosis** tumoral sobre el metabolismo del colesterol o la tendencia de las células malignas a expresar niveles elevados de actividad de receptor LDL, potenciando el aclaramiento de dicho c-LDL.

c-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; JPHC: Japan Public Health Center-based Prospective Study on Cancer and Cardiovascular Diseases.

---

## Tratamiento Antineoplásico y Perfil Lipídico (I)

---

- ✦ De forma adicional a los factores de riesgo tradicionales para el desarrollo de cardiopatía isquémica que pueden presentar los pacientes con cáncer, existen peculiaridades de algunos **tratamientos antineoplásicos** que pueden asociarse a **alteraciones del perfil lipídico**.
- ✦ Así, por ejemplo, el bloqueo androgénico de los pacientes con cáncer de próstata favorece la disminución de la masa muscular y el incremento de la grasa corporal. Esto se traduce en reducción de la sensibilidad a la insulina y aumento de c-LDL, c-HDL y TG<sup>15</sup>.
- ✦ Se han descrito otras **asociaciones entre tratamiento antineoplásico y cambios en las concentraciones lipídicas** que se resumen en la tabla siguiente<sup>16</sup>.

c-HDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; TG: triglicéridos.



## Tratamiento Antineoplásico y Perfil Lipídico<sup>16</sup> (II)

### Efecto de distintos tratamientos antineoplásicos en el perfil lipídico

Tratamiento	Neoplasia	Efecto lipídico
Agonistas GnRH	Próstata	↑ Colesterol total ↑ c-HDL ↑ c-LDL ↑ TG
Bexarotene	Linfoma T cutáneo	↑ TG
Asparaginasa + corticoides	Leucemia linfoblástica aguda	Hipertrigliceridemia grave (puede precisar plasmaféresis)
Tamoxifeno	Mama	↓ Colesterol total ↓ c-LDL ↑ TG
Inhibidores de aromatasa (anastrozol)	Mama	↑ c-HDL

c-HDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; TG: triglicéridos.

## Tratamiento de la Dislipemia en el Paciente Oncológico (I)

---

- ✦ Las **Guías Europeas para la prevención de la enfermedad cardiovascular** describen un grupo de enfermedades con riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular<sup>17</sup>. En ellas, la aparición de procesos inflamatorios de distinta etiología sería un factor favorecedor, cuando no determinante, de la lesión aterosclerótica y del aumento de la tasa de eventos cardiovasculares asociados.
- ✦ Así, se señala que la **incidencia de cardiopatía isquémica e ictus** está aumentada muchos años **después de la exposición a radioterapia** para el tratamiento de linfomas y de cáncer de mama<sup>18</sup> y también del cáncer de cabeza y cuello<sup>19</sup>.
- ✦ Diversos estudios demuestran que las lesiones vasculares de estos pacientes reúnen las **características típicas de la aterosclerosis**: acúmulo lipídico, inflamación y trombosis.
- ✦ Las Guías señalan que la **estratificación del riesgo no está bien definida** para estos pacientes, pero recomiendan que el individuo sometido a radioterapia intente optimizar su perfil de riesgo y sugieren que el tratamiento con estatinas podría estar indicado en estos pacientes.
- ✦ **Una aproximación razonable sería considerarlos como sujetos de al menos alto riesgo** y marcar objetivos lipídicos y estrategias terapéuticas acordes con su categoría.



## Tratamiento de la Dislipemia en el Paciente Oncológico (II)

### European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice 2012

Riesgo cardiovascular total (SCORE) %	Concentración de c-LDL				
	< 70 mg/dl	70 a < 100 mg/dl	100 a < 155 mg/dl	155 a < 190 mg/dl	> 190 mg/dl
< 1	No intervenir en lípidos	No intervenir en lípidos	Intervención en estilo de vida	Intervención en estilo de vida	Intervención en estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico si no se controla
≥ 1 a < 5	Intervención en estilo de vida	Intervención en estilo de vida	Intervención en estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico si no se controla	Intervención en estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico si no se controla	Intervención en estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico si no se controla
≥ 5 a < 10 o alto riesgo	Intervención en estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico	Intervención en estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico	Intervención en estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Intervención en estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Intervención en estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato
≥ 10 o riesgo muy alto	Intervención en estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico	Intervención en estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Intervención en estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Intervención en estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Intervención en estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato

c-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad.

## Tratamiento de la Dislipemia en el Paciente Oncológico (III)

---

- ✦ No existen recomendaciones específicas sobre la elección de fármacos hipolipemiantes.
- ✦ Las **estatinas**, al igual que en la población general, **son los fármacos de primera elección**.
- ✦ **Ezetimibe o los secuestradores de ácidos biliares** pueden estar indicados **cuando las estatinas no sean toleradas** o sea preciso el tratamiento combinado.
- ✦ La controversia inicial sobre un potencial riesgo de desarrollar ciertas neoplasias en el tratamiento prolongado con ezetimibe quedó descartada tras el análisis conjunto de los datos de varios ensayos clínicos<sup>20</sup>.
- ✦ Los **fibratos** estarán indicados fundamentalmente en los pacientes con **hipertrigliceridemia**.



### Relación entre Estatinas y Cáncer

---

- ✦ A pesar de la controversia inicial, existen datos suficientes provenientes de metaanálisis y estudios observacionales que establecen que **el uso de estatinas no incrementa el riesgo de cáncer**, que puede ejercer un efecto protector frente a determinadas neoplasias y que puede estar asociado con una reducción de la mortalidad relacionada con el cáncer.
- ✦ El mayor de estos metaanálisis, el **Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration**, tras analizar datos de 170.000 sujetos provenientes de 26 ensayos clínicos, **no encontró diferencias en la incidencia de cáncer** entre el uso de estatinas a dosis altas y un tratamiento menos intensivo o placebo<sup>21</sup>. Tampoco se detectó un incremento del riesgo de cáncer en aquellos sujetos que reducían sus niveles de colesterol partiendo de un c-LDL basal bajo. En este metaanálisis tampoco se encontró ninguna evidencia de reducción del riesgo de cáncer en ninguna localización tras un seguimiento de cinco años.
- ✦ Sin embargo, recientemente, un estudio prospectivo en la población de Dinamarca diagnosticada de cáncer encontró una reducción significativa de la mortalidad relacionada con cáncer en los pacientes que tomaban estatinas en el momento del diagnóstico, comparados con los que no las tomaban<sup>22</sup>.
- ✦ Entre los posibles mecanismos que podrían explicar estos hallazgos, se sugiere que una menor disponibilidad de colesterol plasmático podría limitar la proliferación celular que requiere el crecimiento neoplásico y las metástasis.

c-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad.

---

## Conclusiones

---

- ✦ Los pacientes con cáncer tienen un riesgo aumentado de desarrollar enfermedad cardiovascular como consecuencia de:
  - Existencia de factores de riesgo comunes.
  - Cardiotoxicidad de los tratamientos antineoplásicos.
- ✦ Respecto a la relación entre niveles lipídicos y cáncer:
  - No se ha demostrado que exista relación entre niveles bajos de colesterol sérico y riesgo aumentado de neoplasia.
  - Los tratamientos antineoplásicos pueden inducir cambios en el perfil lipídico.
- ✦ Aunque no existen recomendaciones firmes en las Guías Europeas de Prevención de la Enfermedad Cardiovascular es razonable considerar al paciente oncológico como de alto riesgo cardiovascular y actuar en consecuencia a la hora de definir sus objetivos de control lipídico.
- ✦ Las estatinas son los fármacos de primera elección en el tratamiento de la dislipemia del paciente con cáncer.
- ✦ El tratamiento hipolipemiante no ha demostrado asociarse a mayor riesgo de desarrollar neoplasias.



### Bibliografía

---

1. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(1):14-25.
  2. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AB, Blom-Goldman U, Bronnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013;368:987-98.
  3. La Rosa JC, Pedersen TR, Somaratne R, Wasserman SM. Safety and effect of very low levels of low-density lipoprotein cholesterol on cardiovascular events. *Am J Cardiol* 2013;111:1221-9.
  4. Summerfield FW, Tappel AL. Determination of fluorescence quenching of the environment of DNA cross-links made by malondialdehyde. *Biochim Biophys Acta* 1983;740:185-9.
  5. Magura L, Blanchard R, Hope B, Beal JR, Schwartz GG, Sahmoun AE. Hypercholesterolemia and prostate cancer: a hospital-based case-control study. *Cancer Causes Control* 2008;9:259-1266.
  6. Ray G, Husain SA. Role of lipids, lipoproteins and vitamins in women with breast cancer. *Clin Biochem* 2001;34:71-6.
  7. Shah FD, Shukla SN, Shah PM, Patel HR, Patel PS. Significance of alterations in plasma lipid profile levels in breast cancer. *Integr Cancer Ther* 2008;7:33-41.
  8. Qadir MI, Malik SA. Plasma lipid profile in gynecologic cancers. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008;29:158-61.
  9. Patel Prabhudas S, Shah MH, Jha FP, Raval GN, Rawal RM, Patel MM, et al. Alterations in plasma lipid profile patterns in head and neck cancer and oral precancerous conditions. *Indian J Cancer* 2004;41:25-31.
  10. Wald NJ, Thompson SG, Law MR, Densem JW, Bailey A. Serum cholesterol and subsequent risk of cancer: results from the BUPA study. *Br J Cancer* 1989;59:936-8.
  11. Law MR, Thompson SG. Low serum cholesterol and the risk of cancer: an analysis of the published prospective studies. *Cancer Causes Control* 1991;2:253-61.
  12. Law MR, Thompson SG, Wald NJ. Assessing possible hazards of reducing serum cholesterol. *BMJ* 1994;308:373-9.
  13. Iso H, Ikeda A, Inoue M, Sato S, Tsugane S, Group JS. Serum cholesterol levels in relation to the incidence of cancer: the JPHC study cohorts. *Int J Cancer* 2009;125:2679-86.
-

## Bibliografía

---

14. Platz EA, Till C, Goodman PJ, Parnes HL, Figg WD, Albanes D, et al. Men with low serum cholesterol have a lower risk of high-grade prostate cancer in the placebo arm of the prostate cancer prevention trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2807-13.
15. Saylor PJ, Smith MR. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2009;181:1998-2006.
16. Bielecka-Dabrowa A, Hannam S, Rysz J, Banach M. Malignancy-associated dyslipidemia. *Open Cardiovasc Med J* 2011;5:35-40.
17. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. I. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33(13):1635-701.
18. Darby S, McGale P, Peto R, Granath F, Hall P, Ekbom A. Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90 000 Swedish women. *BMJ* 2003;326:256-7.
19. Smith GL, Smith BD, Buchholz TA, Giordano SH, Garden AS, Woodward WA, et al. Cerebrovascular disease risk in older head and neck cancer patients after radiotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26:5119-25.
20. Peto R, Emberson J, Landray M, Baigent C, Collins R, Clare R, et al. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med* 2008;359:1357-66.
21. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra 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* 2010;376:1670-81.
22. Nielsen S, Nordestgaard B, Bojesen S. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Eng J Med* 2012;367:1792-802.





# EN CONTINUO COMPROMISO CON LA HTA <sup>(1-4)</sup>



**Adaptándonos a las necesidades  
del paciente hipertenso <sup>(1-4)</sup>**

[www.pfizer.es](http://www.pfizer.es)

Avda. Europa 20 B. Parque Empresarial La Moraleja  
28108 Alcobendas (Madrid)



Trabajando juntos por un mundo más sano

1. Ficha técnica de Openvas<sup>®</sup>. 2. Ficha técnica de Openvas<sup>®</sup> Plus. 3. Ficha técnica de Capenon<sup>®</sup> 40. 4. Ficha técnica de Capenon<sup>®</sup> 40 HCT.

