

TRABAJO FIN DE GRADO

**Incidencia de cáncer de pulmón en pacientes con cardiopatía
isquémica portadores de desfibrilador automático
implantable en prevención secundaria**

**Lung Cancer Incidence among Patients with Ischaemic Heart
Disease Receiving Implantable Cardioverter-Defibrillator for
Secondary Prevention**



**Universidad
Zaragoza**

Autor: Roberto Abellán Ponce

Director: Teresa Olóriz Sanjuán

Facultad de Medicina - Universidad de Zaragoza

Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Curso 2018/2019



ÍNDICE

1. Resumen y palabras clave (español e inglés)	1
2. Introducción	4
3. Métodos	6
• Diseño del estudio	
• Población estudiada	
• Protocolo del estudio	
• Variables estudiadas	
• Análisis estadístico	
4. Resultados	8
• Características basales de la población	
• Muerte por cáncer de pulmón vs muerte cardíaca	
• <i>Tabla 1</i>	
• <i>Tabla 2</i>	
• <i>Tabla 3</i>	
5. Discusión	14
• Principales hallazgos	
• Multifactorialidad	
• Perspectivas futuras	
6. Limitaciones del estudio	18
7. Conclusión	19
8. Bibliografía	20

Resumen

Introducción y objetivos: se han publicado estudios que relacionan el uso del desfibrilador automático implantable (DAI) con el desarrollo de neoplasias de diverso tipo, pudiendo existir un riesgo incrementado en estos pacientes por diferentes motivos. El objetivo de nuestro estudio fue estudiar la incidencia y mortalidad por cáncer de pulmón en una cohorte de pacientes con cardiopatía isquémica portadores de DAI en prevención secundaria (tras haber sufrido una arritmia ventricular).

Métodos: presentamos un estudio observacional, retrospectivo que incluyó 162 pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica portadores de DAI en prevención secundaria y seguidos en nuestro centro desde enero de 1996 hasta diciembre de 2017. Se analizaron las características de la población con cáncer de pulmón y se compararon tanto con las de aquellos libres de cáncer como con los que fallecieron por causas cardiacas. Para la recopilación y análisis de datos se utilizó el programa SPSS versión 22.0. Se realizó un análisis bivariante de las variables, posteriormente un modelo de regresión logística univariante y finalmente un análisis multivariante por pasos hacia delante valorando la odds ratio (OR) y un intervalo de confianza del 95%.

Resultados: el 65% de los pacientes de nuestra muestra eran fumadores o exfumadores. 10 de los 162 (6.2%) pacientes incluidos desarrollaron cáncer de pulmón durante el seguimiento, siendo todos ellos hombres. La tasa de incidencia de cáncer de pulmón fue de 1.095/100.000 personas-año, mayor que la tasa global registrada en 2012 por la “International Agency for Research on Cancer” (52/100.000 personas-año) en hombres. Tras el análisis multivariante, se encontraron a ausencia de hipertensión arterial [OR 0.047 (95% CI: 0.003-0.751, p=0.031)] y de enfermedad coronaria multivazo [OR 0.042 (0.002-0.930), p=0.045] como factores predictores de desarrollo de cáncer de pulmón.

Conclusión: la incidencia de cáncer de pulmón en pacientes con cardiopatía isquémica y arritmias ventriculares portadores de DAI es superior a la de la población general. Se han identificado la

ausencia de hipertensión arterial y de enfermedad coronaria multivaso como factores predictores de desarrollo de cáncer de pulmón.

***Palabras clave:** cáncer de pulmón, desfibrilador automático implantable, cardiopatía isquémica, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular.*

Abstract

Introduction and objectives: there have been studies published that relate the use of the implantable cardioverter-defibrillator (ICD) to the development of different types of cancer, and there may be an increased risk in these patients for different reasons. The objective of our research was to study the incidence and mortality from lung cancer in a cohort of patients with ischemic heart disease receiving an ICD in secondary prevention (after having suffered a ventricular arrhythmia).

Methods: we present a retrospective observational study that included 162 patients with a history of ischemic heart disease who received an ICD in secondary prevention and were followed up in our centre from January 1996 to December 2017. The characteristics of the population with lung cancer were analysed and compared with those that were cancer-free as well as those who died from cardiac causes. The SPSS program version 22.0 was used to collect and analyse data. We performed a bivariate analysis of the variables, then a univariate logistic regression model and finally a forward stepwise multivariate analysis, assessing the odds ratio (OR) and a 95% confidence interval.

Results: 65% of the patients in our sample were smokers or ex-smokers. 10 of the 162 (6.2%) included patients developed lung cancer during the follow-up, all of whom were men. The incidence rate of lung cancer was 1,095/100,000 person-years, higher than the global incidence rate registered in 2012 by the International Agency for Research on Cancer (52/100,000 person-years) in men. After the multivariate analysis, the absence of arterial hypertension [OR 0.047

(95% CI: 0.003-0.751, $p = 0.031$) and multivessel coronary disease [OR 0.042 (0.002-0.930), $p = 0.045$] were found as predictive factors of development of lung cancer.

Conclusions: the incidence of lung cancer in patients with ischemic heart disease and ventricular arrhythmia treated with an ICD is higher than that of the general population. The absences of hypertension and multivessel coronary disease have been identified as predictors of lung cancer development.

Keywords: lung cancer, implantable cardioverter-defibrillator, ischemic heart disease, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation.

Introducción

El avance de la medicina y la ingeniería biomédica en las últimas décadas ha llevado a la creación en diversos campos de la salud de nuevos dispositivos fabricados con biomateriales, desde prótesis articulares o válvulas cardíacas protésicas hasta dispositivos más recientes con un gran componente tecnológico como el desfibrilador automático implantable (DAI).

La introducción en el cuerpo de biomateriales plantea dudas sobre el posible impacto negativo que pueden tener a corto o largo plazo, entre otras cosas, debido al posible efecto oncológico de estos materiales.¹ Se ha registrado a lo largo de los años un aumento en la incidencia de ciertos tipos de cáncer relacionados con la implantación de ciertos materiales en el organismo, como por ejemplo, el incremento de la incidencia de linfoma en pacientes con implantes mamarios,^{2,3} el aumento del cáncer de próstata en pacientes con prótesis de cadera o rodilla^{4,5} o una mayor incidencia de otros tipos de cáncer después de la implantación de marcapasos.⁶

Desde que el DAI comenzó a usarse hace aproximadamente 30 años, se ha demostrado en múltiples ensayos clínicos que mejora la supervivencia en pacientes con riesgo de muerte súbita cardíaca (MSC) tanto en prevención primaria (pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) deprimida sin arritmia ventricular (AV) sostenida previa) o en prevención secundaria (después de un episodio de paro cardíaco, AV sostenida o AV con pérdida de conciencia).^{7,8}

En los últimos años, en Dinamarca, *Pedersen et al.* han estudiado la asociación del DAI y el riesgo de cáncer en pacientes portadores de DAI con un seguimiento medio de 12 años, detectando que existía un riesgo global de cáncer ligeramente incrementado. Este hecho estaba representado por el riesgo de cáncer entre los pacientes con cardiopatía isquémica, que, como se esperaba, fue particularmente elevado para los cánceres relacionados con el tabaco, ya que el hábito de fumar podría ser un factor común para el desarrollo tanto de cáncer como de cardiopatía isquémica.⁹

Por otra parte, es importante tomar en consideración las dosis de radiación recibidas por los procedimientos a los que estos pacientes están comúnmente expuestos, especialmente en el área

del tórax. Casi la totalidad de ellos han sido sometidos a intervenciones de cateterismos, implantación de DAI, tomografías computarizadas o radiografías de tórax en múltiples ocasiones. Por ello, evaluar la incidencia de estos tipos de neoplasias resulta aún más pertinente.

El cáncer de pulmón es un problema de gran magnitud en la actualidad, ya que es uno de los cánceres más prevalentes en la población mundial. Sin embargo, a pesar de esto, por el momento no existe un plan de detección precoz estandarizado, especialmente debido a la falta de especificidad de los métodos de diagnóstico utilizados, así como a la gran cantidad de falsos positivos detectados con las pruebas que se han empleado hasta ahora y que conllevan un gran gasto de recursos así como un gran estrés emocional para los pacientes.

Estos hechos hacen que el cáncer de pulmón tenga una alta tasa de mortalidad, especialmente porque su diagnóstico suele darse en etapas muy avanzadas de la enfermedad.¹⁰

Teniendo en cuenta el auge en el uso del DAI en la última década, así como el aumento gradual en la esperanza de vida de la población, nuestro objetivo es estudiar la incidencia del cáncer de pulmón en nuestra cohorte, así como describir las características de este subgrupo de población.

Métodos

Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional retrospectivo que incluyó pacientes sometidos a implantación de un DAI en prevención secundaria en el Hospital Universitario Miguel Servet desde enero de 1996 hasta diciembre de 2017. Todos tenían antecedentes de cardiopatía isquémica previamente tratada e infarto establecido y fueron seguidos en la Unidad de Arritmias cada 6 meses tras la implantación del DAI.

Población estudiada

Se estableció un mínimo de 6 meses de seguimiento después de la implantación del DAI para la inclusión de los pacientes en el estudio. Ciento sesenta y dos pacientes se incluyeron finalmente en el estudio, siendo el tiempo medio de seguimiento de 60 meses (30-99).

Protocolo del estudio

Todos los pacientes finalmente incluidos fueron seguidos en la unidad de Arritmias del Hospital Universitario Miguel Servet cada 6 meses a partir de la fecha de implantación del DAI que continuó hasta la muerte o diciembre de 2017, lo que ocurriera primero. Los eventos clínicos e incidentes relacionados con el dispositivo implantado y sus respectivas patologías se registraron en su historia clínica. Se prestó especial atención a los factores de riesgo y antecedentes personales que favorecieron el desarrollo de cáncer de pulmón.

Variables estudiadas

Analizamos las variables demográficas, la presencia de factores de riesgo cardiovascular, el estado funcional de la insuficiencia cardíaca (evaluada mediante la escala de la New York Heart Association), el tipo de enfermedad coronaria, el tratamiento médico relacionado con la patología cardíaca así como las principales características del DAI implantado y el tipo de arritmia por la que se implantó. Durante el seguimiento, registramos eventos cardiológicos como reinfarto,

taquicardia ventricular, descargas del DAI y muerte. Se tuvo en cuenta el desarrollo de cáncer de pulmón, así como el tipo histológico.

Los pacientes se clasificaron según si habían o no desarrollado cáncer de pulmón pasados 6 meses tras la implantación del DAI, comparando las variables estudiadas entre ambos grupos (Tabla 1).

Además, se compararon las características de los pacientes que fallecieron por el cáncer de pulmón y los que lo hicieron por causas cardíacas (incluyéndose también en este grupo aquellos que habían recibido un trasplante de corazón en ese periodo) (Tabla 2 y 3).

Análisis estadístico

Para la recopilación de datos y el análisis estadístico posterior, se diseñó una base de datos con el programa SPSS versión 22.0 (SPSS Inc., IBM Corporation).

Las variables continuas se presentaron mediante la media y la desviación estándar o la mediana y el recorrido intercuartil (RI) según si las distribuciones eran normales o no (Shapiro-Wilk). Los grupos se compararon utilizando la prueba *t de Student* o *U de Mann Whitney* respectivamente. Las variables categóricas se presentaron como números y porcentajes, y sus diferencias se analizaron mediante el test de *Chi²* o el de *Fisher* si alguno de los valores esperados era inferior a 5. Para la comparación entre las medias de los pacientes que desarrollaron cáncer de pulmón y los que no lo hicieron, se usó la prueba *t de Student* para muestras pareadas.

Con el objetivo de encontrar factores pronósticos de desarrollo de cáncer de pulmón, con las variables que en el análisis bivalente habían mostrado una relación importante con la variable cáncer de pulmón ($p < 0.200$), se realizó un modelo de regresión logística univariante y con las variables que presentaron significación estadística ($p < 0.05$), un análisis multivariante por pasos hacia adelante valorando la odds ratio (OR) y su intervalo de confianza del 95%.

Resultados

Desde Enero de 1996 hasta Diciembre de 2017 un total de 189 pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica recibieron un DAI en prevención secundaria y aquellos con un seguimiento mínimo de 6 meses tras la implantación del DAI (n=162) fueron incluidos en el estudio.

Características basales de la población

En el total de nuestra muestra, el 65% de los pacientes son fumadores o exfumadores. Un total de 10 de los 162 (6.2%) pacientes incluidos en el estudio desarrollaron cáncer de pulmón posteriormente a la implantación del DAI, siendo el 60% de tipo no microcítico (6 de 10) y el 20% de tipo microcítico (2 de 10). En ambos grupos se encontró una gran proporción de hombres: 100% en el grupo de cáncer de pulmón (10 de 10) y 95% en el grupo libre de cáncer de pulmón (144 de 152) (p=1.00). La media de edad fue de 68 (60-76) en el grupo con cáncer de pulmón y de 69 (60-74) en el grupo libre de cáncer.

Por cuanto respecta a los antecedentes personales e historia clínica, ambos grupos presentaron porcentajes similares de EPOC, dislipemia, FEVI, diabetes y proporción de pacientes con FEVI deprimida. La diferencia fue mayor, pero sin alcanzar significación estadística en la fibrilación auricular (20% vs 49%, p=0.11) y la exposición al tabaco (90% vs 63%, p=0.28). Se encontraron diferencias significativas respecto a la hipertensión arterial (40% vs 76%, p=0.018) y la insuficiencia renal crónica (10% vs 43%, p=0.047).

El tratamiento médico no mostro diferencias significativas entre ambos grupos excepto en el consumo de betabloqueantes, que fue mayor en el grupo que no desarrolló cáncer (60% vs 88%, p=0.037).

La clasificación de la muestra en base a su clase funcional según la NYHA y el tipo de enfermedad coronaria no mostraron diferencias importantes entre los grupos.

Respecto al tipo de DAI implantado la mayoría de ellos fueron de tipo monocameral en ambos grupos (70% vs 78%) y el principal fabricante fue la empresa *Medtronic* (90% vs 63%, p=0.17)

seguido de *Boston Scientific* (10% vs 28%). Pese a que ninguno de ellos mostro diferencias estadísticamente significativas, el 90% (9 de 10) pacientes con cáncer de pulmón eran portadores de un dispositivo de *Medtronic*.

Los episodios de arritmias por los que se realizó la implantación el DAI fueron en su mayoría taquicardia ventricular monomorfa sostenida y fibrilación ventricular en ambos casos (90% vs 78%) (Tabla 1).

Muerte por cáncer de pulmón vs muerte cardíaca

Todos los pacientes que desarrollaron cáncer de pulmón fallecieron por dicha causa y supusieron un total del 6.2% (10 de 162), mientras que los fallecidos por causas cardíacas (incluidos aquellos trasplantados cardíacos) supusieron un 32.7% (53 de 162) del total. Casi la totalidad de ambos grupos eran hombres (100% vs 94%) y tenían una media de edad de 68 ± 9.3 vs 66.2 ± 8 años ($p=0.52$), respectivamente.

Respecto a los antecedentes personales e historia clínica, ambos grupos presentaron porcentajes similares de EPOC, dislipemia y diabetes. La diferencia fue mayor, pero sin alcanzar significación estadística en la fibrilación auricular (20% vs 45%, $p=0.18$). Se encontraron diferencias significativas respecto a la hipertensión arterial (40% vs 81%, $p=0.013$), la insuficiencia renal crónica (10% vs 66%, $p=0.001$), la FEVI (42 ± 13.6 vs 32 ± 11.2 , $p=0.015$), la proporción de pacientes con FEVI deprimida (30% vs 66%, $p=0.042$) y la exposición al tabaco (90% vs 53%, $p=0.037$).

En el tratamiento médico, se mostraron valores similares en ambos grupos, exceptuando en los IECA (60% vs 38%, $p=0.30$), betabloqueantes (60% vs 85%, $p=0.09$) y diuréticos (70% vs 91%, $p=0.08$).

La clasificación de la muestra en base a su clase funcional según la NYHA mostró diferencias significativas en aquellos con clase funcional I y II (70% vs 22%, $p=0.006$) y clase funcional III (20% vs 57%, $p=0.043$). Respecto a la enfermedad coronaria de base de estos pacientes, se obtuvo diferencias significativas en el grupo de enfermedad coronaria multivaso (10% vs 53%, $p=0.016$).

Respecto al tipo de DAI implantado la mayoría de ellos fueron de tipo monocameral en ambos grupos (70% vs 79%) y se obtuvo significación estadística respecto al fabricante Medtronic (90% vs 59%, $p=0.08$).

Los episodios de arritmias fueron también en este caso mayormente taquicardia ventricular monomorfa sostenida y fibrilación ventricular en ambos grupos (90% vs 76%) (Tabla 2).

En el análisis univariante realizado con las variables que habían mostrado una relación importante con la mortalidad por cáncer de pulmón en el análisis bivariantes ($p < 0.200$), se obtuvo significación estadística con la hipertensión arterial [OR 0.155 (95% CI: 0.037-0.654, $p=0.011$)], la insuficiencia renal crónica [OR 0.057 (95% CI: 0.007-0.48, $p=0.009$)], la FEVI [OR 1.073 (95% CI: 1.009-1.140, $p=0.024$)], la clase funcional NYHA I-II [OR 7.972 (95% CI: 1.783-35.65, $p=0.007$)] y la enfermedad coronaria multivazo [OR 0.099 (0.012-0.839), $p=0.034$].

Tras el análisis multivariante se obtuvieron la ausencia de hipertensión arterial [OR 0.047 (95% CI: 0.003-0.751, $p=0.031$)] y la ausencia de enfermedad coronaria multivazo [OR 0.042 (0.002-0.930), $p=0.045$] como factores predictores de mortalidad por cáncer de pulmón (Tabla 3).

Tabla 1. Características basales comparando pacientes según desarrollo de cáncer de pulmón en el seguimiento

	Cáncer de pulmón (n=10)	No cáncer de pulmón (n=152)	P
Sexo masculino	10 (100%)	144 (95%)	1.00
Edad (años)	68 (60-76)	69 (60-74)	0.76
Datos clínicos			
EPOC	1 (10%)	14 (9%)	1.00
Dislipemia	5 (50%)	98 (65%)	0.50
Hipertensión	4 (40%)	116 (76%)	0.018
Diabetes	3 (30%)	54 (36%)	1.00
IRC (<30mL/min)	1 (10%)	66 (43%)	0.047
IRC ligada a la edad	3 (30%)	77 (51%)	0.21
Fibrilación auricular	2 (20%)	74 (49%)	0.11
FEVI	45 (25-51)	38 (30-45)	0.29
FEVI deprimida (<35%)	3 (30%)	62 (41%)	0.74
Exposición al tabaco	9 (90%)	96 (63%)	0.28
Tratamiento médico			
Betabloqueante	6 (60%)	133 (88%)	0.037
Amiodarona	6 (60%)	77 (51%)	0.75
Digoxina	2 (20%)	12 (8%)	0.22
IECA y ARAII	7 (70%)	93 (61%)	0.75
IECA	6 (60%)	70 (46%)	0.52
Antagonista de Aldosterona	5 (50%)	67 (44%)	1.00
Diurético	7 (70%)	114 (75%)	0.70
Anticoagulante	2 (20%)	63 (41%)	0.20
Clasificación NYHA			
I	2 (20%)	32 (21%)	1.00
II	5 (50%)	59 (39%)	0.52
III	2 (20%)	49 (32%)	0.51
IV	1 (10%)	12 (8%)	0.58
Enfermedad coronaria			
Un vaso	3 (30%)	37 (24%)	0.71
Dos vasos	5 (50%)	54 (36%)	0.50
Tres vasos	1 (10%)	58 (38%)	0.10
Tres vasos + tronco coronario izquierdo	1 (10%)	3 (2%)	0.23
Oclusión coronaria total	7 (70%)	101 (66%)	1.00
Fabricante DAI			
Medtronic	9 (90%)	95 (63%)	0.17
Boston Scientific	1 (10%)	42 (28%)	0.30
Sorin	0 (0%)	2 (1%)	1.00
St. Jude	0 (0%)	11 (7%)	1.00
Tipo DAI			
Subcutáneo	0 (0%)	1 (1%)	1.00
Monocameral	7 (70%)	119 (78%)	0.70
Bicameral	3 (30%)	26 (17%)	0.39
Tricameral	0 (0%)	6 (4%)	1.00
Tipo de arritmia			
TVMS/FV	9 (90%)	119 (78%)	0.70
Paro cardíaco	0 (0%)	12 (8%)	1.00
Síncope	1 (10%)	21 (14%)	1.00

Tabla 2. Características basales comparando pacientes según subgrupos de mortalidad cardiaca o por cáncer de pulmón

	Muertes por cáncer de pulmón (n=10)	Muertes cardíacas (n=53)	P
Sexo masculino	10 (100%)	50 (94%)	1.00
Edad (años)	68 ±9.3	66.2 ±8	0.52
Datos clínicos			
EPOC	1 (10%)	6 (11%)	1.00
Dislipemia	5 (50%)	29 (55%)	1.00
Hipertensión	4 (40%)	43 (81%)	0.013
Diabetes	3 (30%)	19 (36%)	1.00
IRC (<30mL/min)	1 (10%)	35 (66%)	0.001
IRC ligada a la edad	3 (30%)	34 (64%)	0.08
Fibrilación auricular	2 (20%)	24 (45%)	0.18
FEVI	42±13.6	32±11.2	0.015
FEVI deprimida (<35%)	3 (30%)	35 (66%)	0.042
Exposición al tabaco	9 (90%)	28 (53%)	0.037
Tratamiento médico			
Betabloqueante	6 (60%)	45 (85%)	0.09
Amiodarona	6 (60%)	33 (62%)	1.00
Digoxina	2 (20%)	9 (17%)	1.00
IECA y ARAII	7 (70%)	31 (59%)	0.73
IECA	6 (60%)	20 (38%)	0.30
Antagonista de Aldosterona	5 (50%)	30 (57%)	0.74
Diurético	7 (70%)	48 (91%)	0.08
Anticoagulante	2 (20%)	19 (36%)	0.47
Clasificación NYHA			
I-II	7 (70%)	12 (22%)	0.006
III	2 (20%)	30 (57%)	0.043
IV	1 (10%)	11 (21%)	0.67
Enfermedad coronaria			
Un vaso	3 (30%)	6 (11%)	0.15
Dos vasos	5 (50%)	19 (36%)	0.49
Tres vasos	1 (10%)	28 (53%)	0.016
Tres vasos + tronco coronario izquierdo	1 (10%)	0 (0%)	0.16
Oclusión coronaria total	7 (70%)	42 (80%)	0.68
Fabricante DAI			
Medtronic	9 (90%)	31 (59%)	0.08
Boston Scientific	1 (10%)	19 (36%)	0.15
Sorin	0 (0%)	1 (2%)	1.00
St. Jude	0 (0%)	1 (2%)	1.00
Tipo DAI			
Subcutáneo	0 (0%)	0 (0%)	1.00
Monocameral	7 (70%)	42 (79%)	0.68
Bicameral	3 (30%)	10 (19%)	0.42
Tricameral	0 (0%)	1 (2%)	1.00
Tipo de arritmia			
TVMS/FV	9 (90%)	40 (76%)	0.43
Paro cardíaco	0 (0%)	4 (8%)	1.00
Síncope	1 (10%)	9 (17%)	1.00

Tabla 3. Análisis de regresión logística univariante y multivariante para predictores de mortalidad por cáncer de pulmón en el seguimiento

	UNIVARIANTE OR (95% IC)	P	MULTIVARIANTE OR (95% IC)	P
Hipertensión	0.155 (0.037-0.654)	0,011	0.047 (0.003-0.751)	0.031
IRC (<30mL/min)	0.057 (0.007-0.48)	0.009		
Exposición al tabaco	8.036 (0.950-67.97)	0.056		
Fibrilación auricular	0.302 (0.059-1.559)	0.153		
FEVI	1.073 (1.009-1.140)	0.024		
Medtronic	6.097 (0.718-51.7)	0.098		
Betabloqueante	0.267 (0.061-1.162)	0.078		
Diurético	0.194 (0.036-1.058)	0.058		
Clase funcional NYHA I-II	7,972 (1.783-35.65)	0.007		
Enfermedad coronaria multivaso	0.099 (0.012-0.839)	0.034	0.042 (0.002-0.930)	0.045

Discusión

Principales hallazgos

Los resultados de este estudio retrospectivo de pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica y DAI en prevención secundaria, muestran una incidencia de cáncer de pulmón mayor con respecto a la población general. La elevada proporción de pacientes con cáncer de pulmón en nuestra muestra hace necesario prestar especial atención a los posibles factores que pudieran estar contribuyendo a su desarrollo.

En el análisis univariante se obtuvieron resultados cercanos a la significación estadística con la IRC, clase funcional I-II NYHA, valores mayores de FEVI, así como con el consumo de betabloqueantes y diuréticos. Estos hallazgos eran esperables y podrían ser debidos a que este tipo de pacientes podrían tener un mejor estado de salud y presentar una esperanza de vida más elevada y por ende más probabilidad de desarrollar cáncer. Tras el análisis multivariante, se obtuvo significación estadística tanto con la hipertensión arterial como con el antecedente de enfermedad coronaria multivaso, mostrando que aquellos libres de hipertensión y de enfermedad multivaso tendrían más probabilidad de desarrollar cáncer de pulmón.

Cabe destacar que casi todos los pacientes que desarrollaron cáncer eran portadores de un DAI fabricado por Medtronic (90% vs 59%; $p=0.08$), lo que podría ser debido a que es el principal fabricante de DAI (64%) utilizado en el centro dónde se ha realizado el estudio así como a las limitaciones de tamaño de nuestra muestra. De todos modos, es un dato sobre el que se deberían hacer posteriores indagaciones respecto a los materiales empleados o algún tipo de condición que pudiera hacerlos responsables de estos resultados.

Multifactorialidad

Las circunstancias clínicas previas de nuestros pacientes y su evolución, nos llevan a pensar en un origen multifactorial y posiblemente aditivo respecto al desarrollo de cáncer, en el que se ven implicados diversos factores de riesgo que ya han sido estudiados previamente. Principalmente presentan mayor relevancia factores como:

-Tabaquismo: es ampliamente conocido el potencial dañino del humo del tabaco, y especialmente el carcinogénico, al encontrarse compuesto por multitud de sustancias clasificadas como cancerígenas de modo independiente como la nicotina, el ácido cianhídrico, aldehído fórmico, plomo, arsénico o la nitrosamina. Se sabe que el 90% de los cánceres de pulmón existentes están relacionados con el humo del tabaco, y que el riesgo de cáncer relacionado con el tabaquismo se equipara al de un no fumador tras un periodo de 15 años de abstinencia de tabaco.¹¹⁻¹³ La elevada proporción de pacientes fumadores o exfumadores (90%) en el grupo que falleció por cáncer de pulmón ponen de manifiesto una vez más la gran influencia del tabaco. La proporción fue bastante elevada también en el grupo que no desarrolló cáncer (63%), algo esperable con pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica teniendo en cuenta que el tabaco también es un importante factor de riesgo de eventos cardiovasculares.¹⁴

-Irradiación: las radiaciones ionizantes son ampliamente utilizadas en diagnóstico por imagen y procedimientos de cardiología intervencionista y ha sido demostrado en multitud de ocasiones que existe un daño celular debido a dichas radiaciones.¹⁵

Respecto a los daños provocados, cabe diferenciar entre aquellos determinísticos, en los que se dañan de forma directa una población de células cuando se supera un umbral de dosis determinado para cada tejido, y aquellos estocásticos, en los que no existe un umbral determinado conocido, pero en los cuales a medida que se incrementa la dosis de radiación recibida, aumenta también la probabilidad de desarrollar enfermedades malignas y defectos heredables.¹⁶

Por ello, debido a que estos pacientes han sido sometidos a dosis considerables de radiación de manera acumulativa durante coronariografías, implantación del DAI, reemplazo de batería o radiografías de tórax múltiples en casi todos los casos, es importante que se consideren sometidos a un factor oncogénico añadido.^{17, 18}

Sería conveniente el uso de nuevos dispositivos de rayos X y nuevas técnicas de fluoroscopia que han demostrado reducir la radiación recibida por el paciente hasta un 69% sin que ello afecte a la

calidad de las imágenes obtenidas,^{19, 20} así como disminuir el número de pruebas que no sean estrictamente necesarias.

-IECA: los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) son un grupo de fármacos ampliamente usados en cardiología, formando parte del tratamiento habitual del 47% de nuestra muestra (76 de 162) y del 60% de los pacientes que desarrollaron cáncer de pulmón (6 de 10).

Recientemente se ha publicado un estudio que relaciona la ingesta de este grupo de fármacos con el cáncer de pulmón, especialmente cuando se ha estado bajo tratamiento durante más de 5 años, intervalo de tiempo que se alcanza fácilmente en muchos pacientes debido a que estos fármacos suelen consumirse durante largos periodos en muchos pacientes. Se presupone que provocarían este efecto, entre otras cosas, por la elevación de bradicinina y sustancia P en el parénquima pulmonar (moléculas ya conocidas por estar presentes en tejidos afectados por cáncer), aunque se necesitan más investigaciones para concretar el mecanismo con certeza.²¹ Posiblemente la razón por la cual no hemos obtenido significación estadística al comparar su consumo con el grupo que no desarrolló cáncer es debido al bajo tamaño muestral, por ello sería conveniente ampliar la muestra en investigaciones sucesivas.

-Biomateriales: pese a ser un factor que del que no se conoce demasiado, el hecho de introducir biomateriales en el organismo, en contacto directo con los tejidos, plantea un posible efecto biológico oncogénico que dependería fundamentalmente del tipo de material empleado. Se han publicado diversos estudios referentes a este aspecto,^{22, 23} aunque todavía hacen falta más investigaciones y durante más tiempo de seguimiento para esclarecer si existe una relación causal así como los posibles mecanismos subyacentes.

-Amiodarona: este fármaco antiarrítmico ha sido relacionado en algunos estudios con el desarrollo de cáncer de pulmón especialmente en hombres, con un efecto dosis-dependiente y que por tanto debería también tenerse en cuenta como un añadido más al “cocktail” de circunstancias oncogénicas.²⁴ En nuestros pacientes no ha mostrado significación estadística en los pacientes

con cáncer de pulmón comparados con aquellos que no lo desarrollaron (60% vs 51%; $p=0.75$), posiblemente por un insuficiente tamaño muestral.

Perspectivas futuras

A pesar de ser uno de los cánceres más frecuentes y mortales a nivel mundial, el cáncer de pulmón continúa a día de hoy sin tener ningún protocolo de screening aprobado. Esto lleva consigo que cuando se llega al diagnóstico suele ser en estadios avanzados cuando las opciones terapéuticas son ya escasas. Por ello sería conveniente adoptar algún tipo de estrategia para preverlo o diagnosticarlo en estadios más precoces, por ejemplo, una pauta de screening.

En los últimos años se ha realizado una revisión exhaustiva sobre los pros y los contras de un posible screening de pulmón. Numerosos médicos y expertos en cáncer de pulmón, miembros de asociaciones tan prestigiosas como “The U.S. Preventive Services Task Force”, “The American Cancer Society”, “The American College of Chest Physicians” o “The American Society of Clinical Oncology” llegaron a la conclusión de que se debería someter a una prueba de screening anual de cáncer de pulmón con tomografía computarizada de baja dosis (LDCT) en adultos de 55 a 74-80 años con un hábito tabáquico de 30 paquetes por año que continúen fumando en la actualidad o aquellos que hayan abandonado el consumo de tabaco en los últimos 15 años y no tengan grandes comorbilidades. Se observó que de este modo existiría una reducción de la mortalidad específica por cáncer de pulmón de hasta un 14% en pacientes de alto riesgo.^{25, 26}

Los estudios de coste-efectividad realizados hasta el momento indican que el screening sería una medida conveniente en este sentido siempre y cuando se acompañe con el cese en el consumo de tabaco, algo que por sí solo ha demostrado ser una estrategia incluso más potente para prevenir la muerte y complicaciones por cáncer de pulmón y otras enfermedades que el propio screening. Por ello, plantear estrategias y programas de deshabituación tabáquica para incluir a los pacientes de riesgo así como asociarlas al plan de screening planteado, serían a priori las medidas que más reducirían la mortalidad asociada a cáncer de pulmón.²⁷

Limitaciones del estudio

Tanto el tamaño muestral reducido como el tiempo de seguimiento de los pacientes pueden haber sido un factor limitante en el estudio para obtener valores estadísticamente más significativos. El hecho de que el registro de pacientes sea desde el año 1996 ha hecho más difícil recopilar cierta información de sus historias clínicas que hubiera sido de utilidad.

Conclusión

En nuestra muestra se observa una incidencia mayor de cáncer de pulmón con respecto a la población general, siendo el tabaco un importante factor que podría haber contribuido tanto el desarrollo de la cardiopatía isquémica como cáncer de pulmón. No ha sido posible obtener una relación causal entre el uso de DAI y el desarrollo de cáncer de pulmón.

Pese a que nuestros datos solo muestran la hipertensión arterial y la enfermedad multivaso como predictores del desarrollo de cáncer, otros como la radiación recibida, ciertos fármacos, materiales del DAI y en especial, el consumo de tabaco, deben ser vigilados muy de cerca en sucesivas investigaciones. Aunque todavía se presentan como una propuesta, parece que adoptar protocolos de screening en pacientes de alto riesgo con tomografía computarizada de baja dosis acompañadas de estrategias de deshabituación tabáquica, son las medidas que más reducirían la incidencia y la mortalidad del cáncer de pulmón.

Por lo tanto, la introducción de una pauta de screening en pacientes como los de nuestra muestra, así como la reducción del resto de factores anteriormente mencionados, se hace cada día más necesaria debido al aumento del uso del DAI en los últimos años y en vistas a un incremento en los próximos años.

Bibliografija

1. Keegan GM, Learmonth ID, Case C. A Systematic Comparison of the Actual, Potential, and Theoretical Health Effects of Cobalt and Chromium Exposures from Industry and Surgical Implants. *Crit Rev Toxicol* 2008 Jan 20;38(8):645–74.
2. Leberfingher AN, Behar BJ, Williams NC, Rakszawski KL, Potochny JD, Mackay DR, et al. Breast Implant–Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *JAMA Surg* 2017 Dec 1;152(12):1161.
3. Ravi-Kumar S, Sanaei O, Vasef M, Rabinowitz I, Fekrazad MH. Anaplastic large cell lymphoma associated with breast implants. *World J Plast Surg* 2012 Jan;1(1):30–5.
4. Levašič V, Milošev I, Zadnik V. Risk of cancer after primary total hip replacement: The influence of bearings, cementation and the material of the stem. *Acta Orthop* 2018 Mar 4;89(2):234–9.
5. Wagner P, Olsson H, Lidgren L, Robertsson O, Ranstam J. Increased cancer risks among arthroplasty patients: 30year follow-up of the Swedish Knee Arthroplasty Register. *Eur J Cancer* 2011 May;47(7):1061–71.
6. Lipworth L, Johansen C, Arnsbo P, Møller M, McLaughlin JK, Olsen JH. Cancer risk among pacemaker recipients in Denmark, 1982-1996. *J Long Term Eff Med Implants* 2002;12(4):263–70.
7. Connolly S, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *Eur Heart J* 2000 Dec 15;21(24):2071–8.
8. Hohnloser SH, Israel CW. Current Evidence Base for Use of the Implantable Cardioverter–Defibrillator. *Circulation* 2013 Jul 9;128(2):172–83.
9. Pedersen SB, Nielsen JC, Bøtker HE, Farkas DK, Schmidt M, Sørensen HT. Implantable cardioverter-defibrillators and subsequent cancer risk: a nationwide population-based cohort study. *Europace* 2015 Jun;17(6):902–8.
10. Joseph AM, Rothman AJ, Almirall D, Begnaud A, Chiles C, Cinciripini PM, et al. CONCISE CLINICAL REVIEW Lung Cancer Screening and Smoking Cessation Clinical Trials SCALE (Smoking Cessation within the Context of Lung Cancer Screening) Collaboration 2018.

11. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C, Boffetta P. Risk factors for lung cancer worldwide. *Eur Respir J* 2016 Sep;48(3):889–902.
12. Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, et al. Tobacco smoking and cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer* 2008 Jan 1;122(1):155–64.
13. Hecht SS. Cigarette smoking and lung cancer: chemical mechanisms and approaches to prevention. *Lancet Oncol* 2002 Aug;3(8):461–9.
14. Stallones RA. The association between tobacco smoking and coronary heart disease. *Int J Epidemiol* 2015 Jun;44(3):735–43.
15. Andreassi MG, Cioppa A, Manfredi S, Palmieri C, Botto N, Picano E. Acute chromosomal DNA damage in human lymphocytes after radiation exposure in invasive cardiovascular procedures. *Eur Heart J* 2007 Sep;28(18):2195–9.
16. Prasad KN, Cole WC, Haase GM. Radiation protection in humans: extending the concept of as low as reasonably achievable (ALARA) from dose to biological damage. *Br J Radiol* 2004 Feb;77(914):97–9.
17. Alkhorayef M, Sulieman A, Babikir E, Daar E, Alnaaimi M, Alduaij M, et al. Patient Exposure during Fluoroscopy-guided Pacemaker Implantation Procedures. *Appl Radiat Isot* 2018 Aug;138:14–7.
18. Sciahbasi A, Ferrante G, Fischetti D, Miklin DJ, Sarandrea A, Schirripa V, et al. Radiation dose among different cardiac and vascular invasive procedures: The RODEO study. *Int J Cardiol* 2017 Aug 1;240:92–6.
19. van Dijk JD, Ottervanger JP, Delnoy PPHM, Lagerweij MCM, Knollema S, Slump CH, et al. Impact of new X-ray technology on patient dose in pacemaker and implantable cardioverter defibrillator (ICD) implantations. *J Interv Card Electrophysiol* 2017 Jan 26;48(1):105–10.
20. Attanasio P, Mirdamadi M, Wielandts J-Y, Pieske B, Blaschke F, Boldt L-H, et al. Safety and efficacy of applying a low-dose radiation fluoroscopy protocol in device implantations. *EP Eur* 2017 Aug 1;19(8):1364–8.
21. Hicks BM, Filion KB, Yin H, Sakr L, Udell JA, Azoulay L. Angiotensin converting enzyme inhibitors and risk of lung cancer: population based cohort study. *BMJ* 2018 Oct 24;363:k4209.
22. Ebert MJ, Lyu S-P., Rise MT, Wolf MF. Biomaterials for pacemakers, defibrillators and neurostimulators. *Biomater Artif Organs* 2011 Jan 1;81–112.

23. Keegan GM, Learmonth ID, Case C. A Systematic Comparison of the Actual, Potential, and Theoretical Health Effects of Cobalt and Chromium Exposures from Industry and Surgical Implants. *Crit Rev Toxicol* 2008 Jan 20;38(8):645–74.
24. Su VY-F, Hu Y-W, Chou K-T, Ou S-M, Lee Y-C, Lin EY-H, et al. Amiodarone and the risk of cancer. *Cancer* 2013 May 1;119(9):1699–705.
25. Tanoue LT, Tanner NT, Gould MK, Silvestri GA. Lung Cancer Screening. *Am J Respir Crit Care Med* 2015 Jan 1;191(1):19–33.
26. Moyer VA. Screening for Lung Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2014 Mar 4;160(5):330–8.
27. Chen D, Wu L-T. Smoking cessation interventions for adults aged 50 or older: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend* 2015 Sep 1;154:14–24.

