



## PROGRESOS EN GASTROENTEROLOGÍA

### Aspirina en la prevención del cáncer colorrectal

Leire Zubiaurre<sup>a</sup> y Luis Bujanda Fernández de Pierola<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Mendaro, Mendaro, Guipúzcoa, España

<sup>b</sup> Servicio de Aparato Digestivo, Instituto Biodonostia, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERhd), Universidad del País Vasco, San Sebastián, Guipúzcoa, España

Recibido el 4 de enero de 2011; aceptado el 15 de enero de 2011

Disponible en Internet el 23 de marzo de 2011

#### PALABRAS CLAVE

Adenoma colorrectal;  
Cáncer colorrectal;  
Aspirina;  
Ácido acetilsalicílico

**Resumen** Los adenomas colorrectales son precursores de la mayoría de los cánceres colorrectales (CCR) por lo que constituyen una diana importante en la quimioprevención. Se ha comprobado que los niveles de ciclooxigenasa 2 (COX-2) se encuentran elevados en la mayoría de las neoplasias y adenomas colónicos. Dicha enzima se ha asociado con la carcinogénesis al aumentar los valores de prostaglandina, que a su vez favorece la angiogénesis, la proliferación y migración celular y aporta resistencia en la apoptosis. Estas evidencias apoyan el uso del ácido acetilsalicílico (AAS) o aspirina, inhibidor de COX-2, en la prevención del desarrollo de CCR. Los estudios de casos y controles y cohortes han demostrado que el uso regular de AAS reduce casi a la mitad el riesgo de CCR respecto a los no consumidores. Sin embargo, los resultados obtenidos en los ensayos clínicos discrepan, objetivando una disminución aproximada del riesgo de recurrencia de adenoma que ronda en torno al 17%. Hasta la fecha, aunque el AAS haya demostrado su eficacia en la prevención de adenoma y cáncer colorrectal, con los datos que disponemos se desconoce la dosis y duración necesaria para obtener este beneficio. Probablemente cuanto más prolongado sea el tratamiento, incluso durante más de 10 años y posiblemente a dosis mayores, la reducción del riesgo sea mayor. Finalmente, el AAS no está exento de riesgos y antes de incluirlo en la estrategia preventiva se debería sopesar el efecto que tiene sobre la incidencia de CCR con los riesgos y beneficios de su uso prolongado.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

#### KEYWORDS

Colorectal adenoma;  
Colorectal cancer;  
Aspirin;  
Acetylsalicylic acid

#### Aspirin in the prevention of colorectal cancer

**Abstract** Colorectal adenomas are precursors of most colorectal cancers and are consequently a surrogate endpoint for assessing the efficacy of chemopreventive agents. Cyclooxygenase-2 (COX-2) levels have been found to be increased in a significant number of colorectal carcinomas and adenomas. COX-2 overexpression is linked to carcinogenesis due to increased production of prostaglandins, which seem to play an important role in angiogenesis, cell proliferation and migration, as well as in apoptosis. These data support the use of acetylsalicylic acid (AAS) or aspirin, a COX-2 inhibitor, as an effective agent in colorectal cancer prevention. Several cohort and case control studies have shown that regular

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: medik@telefonica.net (L. Bujanda Fernández de Pierola).

use of aspirin reduces the risk of colorectal cancer by approximately 50%. However, randomized controlled trials of aspirin report discrepant results, although there is an decrease in the relative risk of adenoma recurrence of approximately 17%. To date, although there is compelling evidence that the use of aspirin protects against adenoma and colorectal cancer, the optimal dose and duration of aspirin required to obtain this effect remain to be defined. Probably, the longer the treatment duration – even for more than 10 years - and possibly with higher doses, the greater the protective effects of aspirin. Finally, these benefits need to be considered in the context of all of the health effects of prolonged aspirin use, both positive and negative.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) ocupa el segundo lugar en incidencia y en mortalidad por cáncer en la mayoría de los países desarrollados, tanto en varones como en mujeres.

Aproximadamente la mitad de los individuos diagnosticados de CCR morirá por ello. En España se estima que el número de casos nuevos por año se sitúa en torno a los 21.000 en ambos sexos, con un registro de 11.066 defunciones por CCR en 2008.<sup>1</sup>

La frecuencia del CCR varía notablemente entre las distintas poblaciones, siendo las tasas de incidencia más elevadas en los países desarrollados como Norteamérica, Australia y Noroeste de Europa, y más bajas en regiones de África y Asia. Esta diferencia geográfica parece que se atribuye a las diferencias dietéticas y ambientales que interactúan con una susceptibilidad determinada genéticamente.

Se acepta que la mayoría o todos los CCR tienen su origen en adenomas y por lo tanto la detección y resección de lesiones en estadio precoz reduce la incidencia y mortalidad por CCR. Además los casos que se detectan mediante cribado suelen estar en un estadio incipiente y por lo tanto con mejor pronóstico. El CCR cumple las condiciones que se requieren para la implantación de un programa de cribado, ya que representa un problema de salud importante y las lesiones localizadas a tiempo son curables mediante tratamiento endoscópico o resección quirúrgica. Así mismo, la evidencia actual indica que el cribado del CCR reduce la mortalidad asociada, pudiendo variar la estrategia en función del grado de riesgo de cada población, así como de la accesibilidad de las distintas pruebas de cribado existentes.

Una alternativa o posible estrategia complementaria al cribado es la aplicación de diferentes intervenciones de prevención primaria (dieta, estilo de vida, antioxidantes y/o quimioprevención) que pueden incidir en las diversas etapas del desarrollo del CCR, ya sea previamente a la aparición de los adenomas —lesión precursora en la mayoría de los casos—, durante el crecimiento de éstos y/o en el proceso de transformación a carcinoma. Dentro de la quimioprevención está el uso de fármacos como el ácido acetilsalicílico (AAS) o aspirina<sup>2</sup>.

La evidencia sobre el efecto de la dieta en el desarrollo del CCR deriva de la observación de diferencias en su incidencia en distintas áreas geográficas (mayor en países desarrollados), así como en la detección de un aumento de riesgo en poblaciones que migran desde áreas de bajo riesgo hacia las de riesgo elevado.

Varios estudios han intentado determinar los efectos de los distintos factores sobre la génesis del CCR (tabla 1).

## Aspirina

El AAS es un ácido orgánico con propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antitrombóticas. La reacción química de la síntesis de la aspirina se considera una esterificación (fig. 1). El ácido salicílico es tratado con anhídrido acético, un compuesto derivado de un ácido, lo que hace que el grupo alcohol del salicilato se convierta en un grupo aceto (salicilato-OH → salicilato-OCOCH<sub>3</sub>). Con su hidrólisis se forman el salicilato y el ácido acético.

**Tabla 1** Factores ambientales que potencialmente influyen en la carcinogénesis del cáncer colorrectal

### Probablemente relacionado

*Elevado consumo de grasas y escaso consumo de fibra<sup>a</sup>*  
*Consumo de carne roja*

### Posiblemente relacionado

*Escaso selenio en la dieta*  
*Carcinógenos y mutágenos ambientales*  
*Fecapentenos (de las bacterias colónicas)*  
*Aminas heterocíclicas (de carnes y pescados cocidos con carbón o fritos)*

### Probablemente protector

*Elevado consumo de fibra*  
*Actividad física e índice de masa corporal bajo*  
*AAS, AINE y calcio*  
*Tratamiento hormonal sustitutivo*

### Posiblemente protector

*Hortalizas crucíferas amarillas y verdes*  
*Alimentos ricos en carotenos (vitamina A)*  
*Vitaminas C y E*  
*Vitamina D*  
*Inhibidores de la COX-2 y estrógenos*

AINE: antiinflamatorio no esteroideo; COX-2: ciclooxigenasa-2.

<sup>a</sup> Las grasas y la fibra de la dieta son heterogéneas en su composición, y no todas las grasas o componentes de la fibra tendrían algún papel favorecedor o protector.

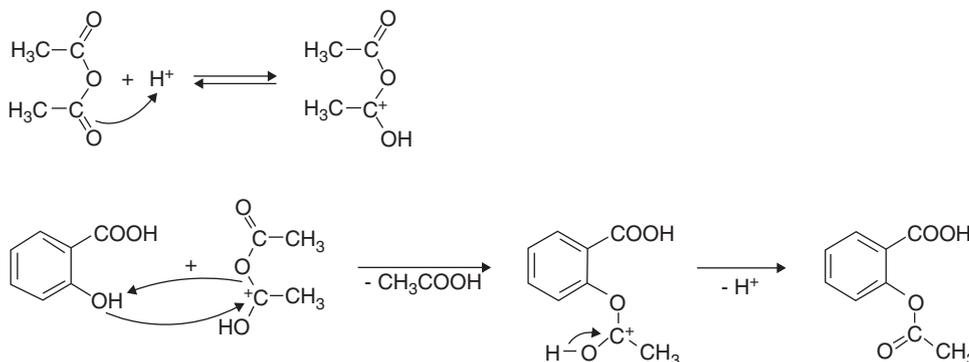


Figura 1 Estructura química de la aspirina.

## Mecanismos de acción de la aspirina

El mecanismo de protección contra el cáncer es desconocido, pero podría estar asociado con la alteración en la síntesis de metabolitos del ácido araquidónico (eicosanoides), como prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos y ácidos hidroxieicosatetraenoicos. Estos compuestos modulan diversas vías de transducción de señales que podrían afectar a la adhesión celular, el crecimiento y la diferenciación. La ciclooxigenasa (COX), enzima que oxida el ácido araquidónico para producir esos metabolitos, se encuentra en 2 isoformas: COX-1 y COX-2. La primera está presente en la mayoría de los tejidos y se le atribuye un papel regulador en la homeostasia fisiológica de los diferentes órganos o tejidos, que incluye la citoprotección gástrica, la vasodilatación renal y la producción de prostanoides proagregantes y tromboxano en las plaquetas. Por el contrario, la isoforma COX-2 es prácticamente indetectable en la mayoría de los tejidos y está inducida por citocinas, mitógenos y factores de crecimiento. La aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) inhiben tanto COX-1 como COX-2, mientras que los inhibidores selectivos de la COX-2 o coxibs (celecoxib, rofecoxib, etc.) inhiben selectivamente la isoforma COX-2.

Se ha demostrado que los niveles de COX-2 se encuentran elevados en más del 85% de las muestras de CCR, así como en el 50% de los adenomas colónicos<sup>3,4</sup>. La expresión de COX-2 se relaciona directamente con el tamaño y el grado de displasia del adenoma<sup>4</sup>. Existe cada vez más evidencia en la implicación de una sobreexpresión de COX-2 en la patogenia del CCR; esto podría ser por un aumento en los niveles de prostaglandina, que a su vez se ha asociado con la angiogénesis<sup>5</sup>, con la proliferación y migración celular, y se le ha atribuido un efecto en la aportación de resistencia a la apoptosis<sup>6,7</sup> (fig. 2). Por lo tanto, la inhibición de COX-2 podría reducir el desarrollo de cáncer mediado por la alteración de producción de prostaglandinas<sup>7</sup>, así como por inducir la apoptosis e inhibir la angiogénesis.

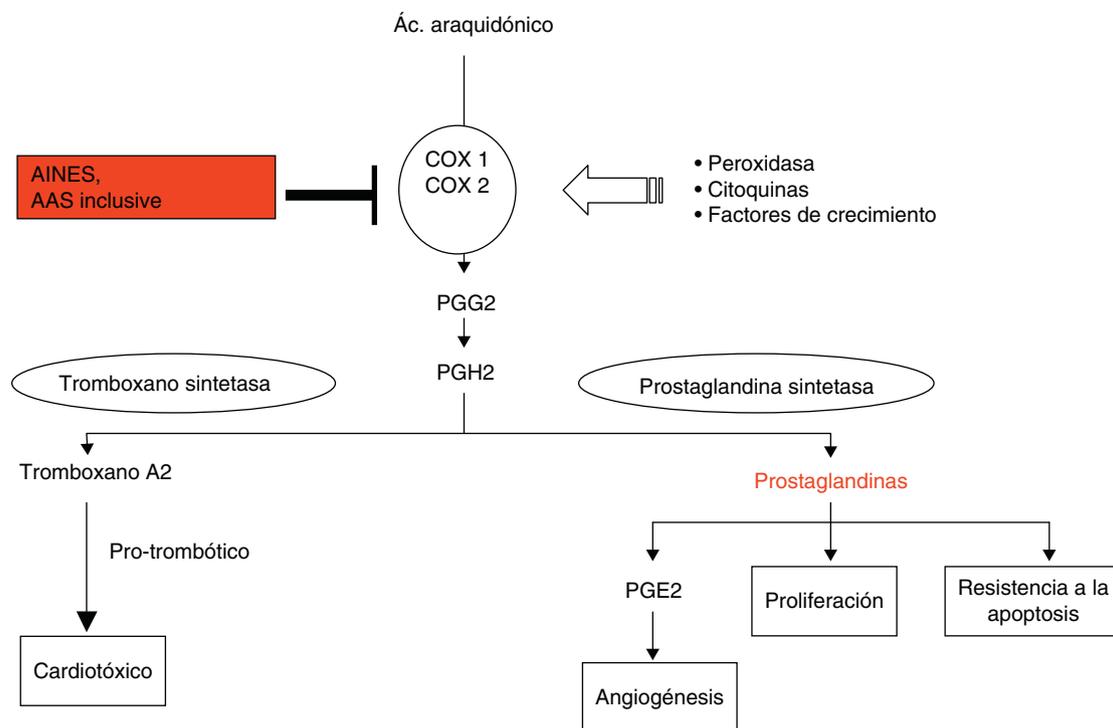
## La aspirina en la prevención del cáncer colorrectal

Tal y como se ha dicho, en las neoplasias colorrectales hay una sobreexpresión de COX-2 (en el 85-95% de los CCR), y al parecer su inhibición puede evitar el desarrollo de cáncer durante las distintas fases de la carcinogénesis. Estas evi-

dencias apoyarían la utilidad del AAS, inhibidor de COX-2, en la prevención del CCR. Sin embargo, resulta difícil demostrar el potencial beneficio del AAS en la prevención del CCR debido al periodo prolongado de latencia existente previo al desarrollo del cáncer. Para demostrar la influencia del AAS en la incidencia y mortalidad por CCR se precisarían estudios largos, costosos y laboriosos; por esta razón, y teniendo en cuenta que la mayoría de los CCR provienen de los adenomas, en los distintos estudios el objetivo principal ha sido la disminución de incidencia de adenomas y no del CCR. Se han desarrollado múltiples estudios con intención de demostrar esta relación entre la toma de AAS y la prevención de adenoma/cáncer colorrectal, de los cuales algunos se recogen en un meta-análisis<sup>8</sup>. Los estudios de casos y controles y cohortes muestran que el uso regular de AAS reduce casi a la mitad el riesgo de CCR respecto a los no consumidores<sup>9-11</sup>. No existe unanimidad sobre la dosis necesaria para inhibir el desarrollo de CCR. Se consideran dosis bajas de AAS cuando la administración de AAS es inferior a 160 mg al día, y altas, cuando es igual o mayor a 300 mg al día. En un estudio de casos y controles el riesgo de presentar un CCR fue menor en tomadores de 300 mg al día durante un periodo prolongado, con una reducción de riesgo del 40%<sup>9</sup>. La toma diaria de 75 mg y 150 mg de AAS no se asoció con una disminución de riesgo de desarrollar CCR<sup>9</sup>. Sin embargo, otro estudio de cohortes prospectivo realizado en profesionales sanitarios de sexo femenino demostró que las personas consumidoras de AAS durante más de 10 años tenían menos riesgo de CCR, pero que dicho efecto era independiente a la dosis administrada<sup>10</sup>.

Sin embargo, en 2 ensayos clínicos aleatorizados<sup>12,13</sup> no se ha conseguido demostrar una disminución de la incidencia de CCR con la toma de dosis bajas de AAS. El primero dirigido a evaluar la utilidad de AAS (325 mg a días alternos) en la prevención del infarto de miocardio no ha demostrado una reducción de la incidencia de CCR tras 5 años de seguimiento<sup>12</sup>. Este resultado podría explicarse por las bajas dosis de AAS usadas, la corta duración del estudio y por el hecho de que éste no fue diseñado para evaluar el efecto sobre el desarrollo de CCR. El segundo ensayo realizado en mujeres mayores de 45 años, que recibieron placebo o 100 mg de AAS a días alternos durante 10 años, tampoco encontró una disminución estadísticamente significativa en la incidencia ni en la mortalidad por CCR<sup>13</sup>.

En una publicación reciente donde combinan los resultados de 5 ensayos clínicos, concluyen que la toma regular



**Figura 2** Efecto de la aspirina en la ciclooxigenasa (COX). Los AINE y entre ellos la aspirina, inhiben tanto la COX-1 como la COX-2, y con ello la síntesis de la prostaglandina. La prostaglandina se ha asociado con la angiogénesis, proliferación y migración celular y con la resistencia a la apoptosis. PGG2: prostaglandina G2; PGH2; prostaglandina H2; PGE2; prostaglandina E2.

de AAS reduce la incidencia de CCR en un 25% aproximadamente y la mortalidad por CCR en un 35%<sup>14</sup>. Todo ello es independiente de la dosis de AAS administrada (no hay diferencias con la toma diaria de 75-300 mg de AAS) y con un efecto mayor en los cánceres localizados en colon derecho (disminución del 70% en la incidencia del CCR proximal). Sin embargo, este estudio presenta varias limitaciones ya que ninguno de los ensayos en su diseño inicial tenía el estudio de CCR como objetivo principal, además tuvieron un alto número de abandonos del estudio y la población a estudio se constituía mayoritariamente de varones.

Por último, se desconoce la influencia que pueda tener el AAS en la evolución de un cáncer de colon establecido. Recientemente se ha publicado un estudio prospectivo observacional donde analizan el efecto del AAS en la supervivencia de pacientes diagnosticados de CCR sin metástasis. En dicho estudio concluyen que el uso regular de AAS se asocia con un menor riesgo de mortalidad por CCR en dicha población, especialmente en pacientes que han desarrollado tumores que sobreexpresan COX-2<sup>15</sup>. No obstante, teniendo en cuenta que es un único estudio observacional, se precisan ensayos clínicos que avalen estos resultados.

## La aspirina en la prevención de adenomas

Existen 4 ensayos clínicos que comparan el AAS con el placebo sobre el efecto que pueda tener en la prevención de los adenomas colónicos<sup>16-19</sup>, en los cuales se seleccionan pacientes con antecedente de adenoma o cáncer de colon y son seguidos mediante colonoscopia para analizar la incidencia de nuevos adenomas (resumen en la [tabla 2](#)). En tres se

incluyen pacientes con antecedente de adenoma colónico y se excluyen los pacientes con antecedente de CCR, y el otro ensayo<sup>17</sup> incluye a los pacientes que tienen un antecedente de CCR. Dos estudios<sup>16,19</sup> comparan bajas dosis (81 mg y 160 mg) y altas dosis de AAS (300 y 325 mg) con placebo, y los otros 2 (17,18), altas dosis de AAS con placebo.

Uno de los mayores ensayos clínicos<sup>16</sup> demuestra el beneficio del AAS, especialmente a dosis bajas (81 mg/día) sobre el riesgo de recurrencia de adenomas. El estudio incluye 1.121 pacientes con antecedente previo de adenoma que son aleatorizados para tomar AAS (81 o 325 mg al día) o placebo. Se realizó una colonoscopia por lo menos al año de la inclusión en el ensayo en 1.084 (97%). El riesgo de recurrencia de adenoma fue significativamente menor en el grupo que tomó 81 mg comparando con los que tomaron placebo (38% versus 47%, RR 0,81, IC 95%: 0,69 a 0,96). La reducción del riesgo incluso fue mayor para el desarrollo de adenomas avanzados en el grupo que tomó 81 mg/día (RR 0,59, IC 95%: 0,38 a 0,92) (adenoma avanzado definido como adenoma mayor de 1 cm, tubulovelloso, velloso, con displasia severa o cáncer invasivo). Por razones desconocidas dosis altas de AAS de 325 mg no se asociaron con una reducción estadísticamente significativa de recurrencia de adenoma.

Sandler et al (17) objetivan que la proporción de pacientes con al menos un adenoma es menor en el grupo tratado con AAS que en el grupo que toma placebo (17% versus 27%;  $p=0,004$ ) entre los pacientes con antecedente de CCR tras un año de terapia. También detectan que el AAS disminuye el número de adenomas totales y prolonga el tiempo de aparición de un adenoma en este grupo de pacientes. En el tercer ensayo<sup>18</sup> los pacientes con un antecedente previo de adenoma fueron aleatorizados a tomar AAS (300 mg/día),

**Tabla 2** Características de los ensayos clínicos con aspirina

Autor	N.º pacientes aleatorizados	Periodo de selección	Población en estudio	Grupos de tratamiento
Baron et al <sup>16</sup>	1.121	1994-1998	Antecedente reciente de adenoma colónico	Placebo vs. 81 mg/día AAS vs. 325 mg/día AAS, con o sin ácido fólico
Sandler et al <sup>17</sup>	635	1993-2000	Antecedente de CCR	Placebo vs. 325 mg/día AAS
Logan et al <sup>18</sup>	939	1997-2001	Antecedente reciente de adenoma colónico	Placebo vs. 300 mg/día AAS
Benamouzig et al <sup>19</sup>	272	1996-2000	Antecedente reciente de adenoma colónico	Placebo vs. 160 mg/día AAS vs. 300 mg/día AAS

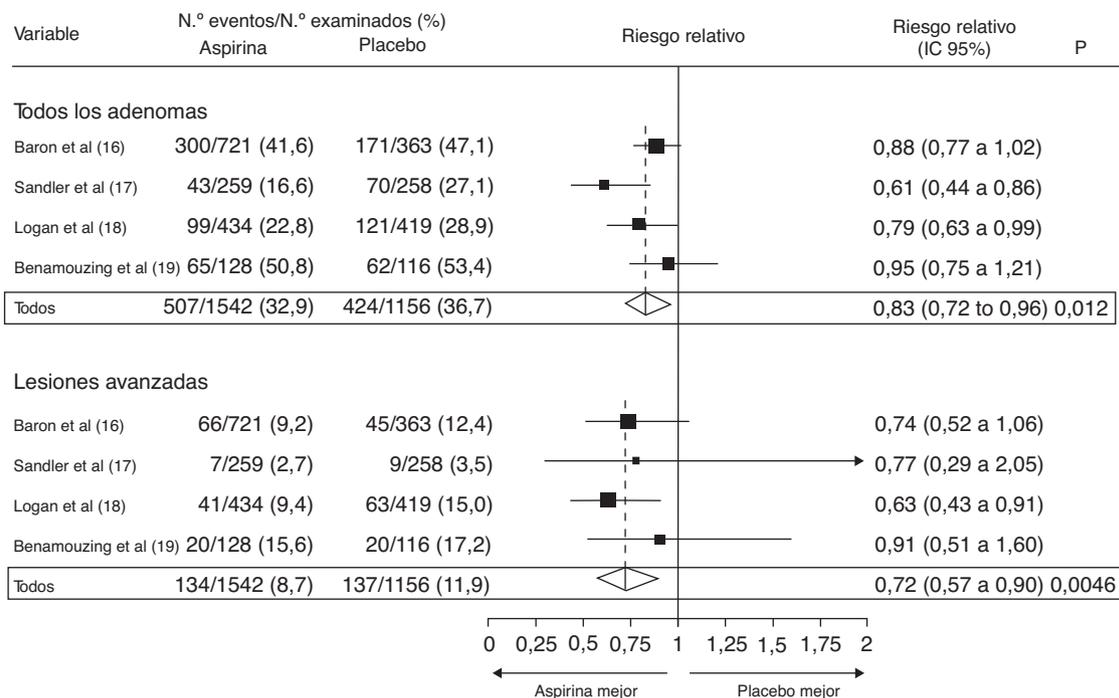
suplemento de ácido fólico (0,5 mg/día) o placebo. Objetivaron que el AAS se asocia con una reducción del 21% del riesgo de recurrencia de adenoma con una diferencia estadísticamente significativa respecto al placebo (RR 0,79, IC 95%: 0,63 a 0,99), pero no así el ácido fólico. En el cuarto ensayo clínico<sup>19</sup> comparan altas y bajas dosis de lisina acetil salicilato con la toma de placebo donde también demuestran el efecto protector que tiene el salicilato en la recurrencia de adenomas.

En un meta-análisis<sup>20</sup> donde se recogen estos 4 estudios concluyen que el AAS disminuye en un 17% el riesgo de desarrollar un nuevo adenoma independientemente de la dosis de AAS comparado con el placebo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (fig. 3); a 424 de los 1.156 (36,7%) que tomaron placebo se le reseco algún adenoma, así como a 507 de los 1.542 (32,9%) que tomaron AAS (RR 0,83, IC 95%: 0,72 a 0,96). También encontraron diferencias estadísticamente significativas en

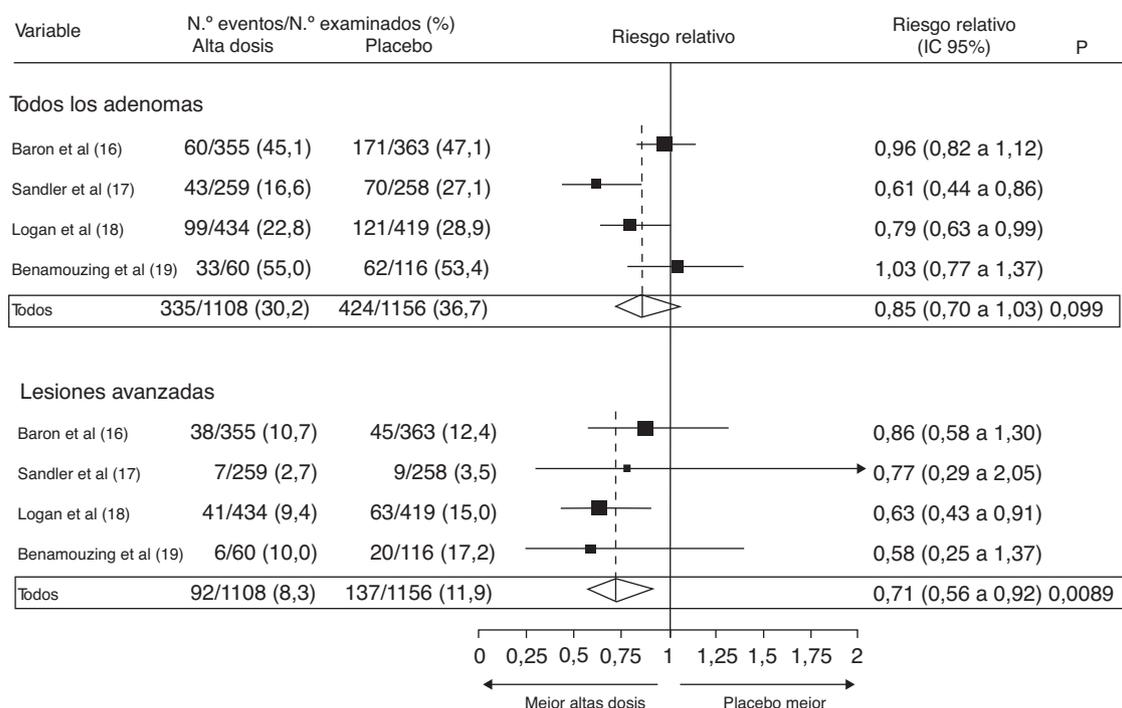
cuanto a la reducción del riesgo de desarrollar lesiones avanzadas. Se detectaron lesiones avanzadas en 137 (12%) en el grupo placebo y en 134 (9%) en el grupo que tomó AAS, consiguiendo una reducción del riesgo de desarrollar un adenoma avanzado del 28% con la toma de cualquier dosis de AAS (RR 0,72, IC 95%: 0,57 a 0,90) (fig. 3).

Sin embargo, tal y como se ha dicho antes, en otro ensayo de calidad intermedia no se objetivó una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de adenomas en varones de riesgo medio tras la toma de 325 mg a días alternos durante 5 años<sup>12</sup>. Este estudio tiene un poder estadístico limitado para medir el riesgo de cáncer o adenoma colónico, ya que dicho objetivo no entraba dentro de los objetivos primarios del estudio.

Una cuestión importante es la dosis de AAS que es necesaria para obtener este beneficio, pero por el momento los datos existentes son algo contradictorios. Tal y como se ha comentado antes, en uno de los ensayos más largos<sup>16</sup>



**Figura 3** Riesgo relativo de recurrencia de adenomas con AAS y con placebo. El *cuadrado negro* refleja el riesgo relativo de cada estudio, siendo su tamaño inversamente proporcional a la varianza del riesgo relativo de cada estudio. La *línea horizontal* representa el 95% del intervalo de confianza del riesgo relativo de cada estudio. El *diamante* refleja el riesgo relativo de los 4 estudios. Tomada de J Natl Cancer Inst. 2009;101:256-66.



**Figura 4** Riesgo relativo de recurrencia de adenomas cuando se comparan dosis altas de aspirina (300 o 325 mg/día) y placebo. El *cuadrado negro* refleja el riesgo relativo de cada estudio, siendo su tamaño inversamente proporcional a la varianza del riesgo relativo de cada estudio. La *línea horizontal* representa el 95% del intervalo de confianza del riesgo relativo de cada estudio. El *diamante* refleja el riesgo relativo de los 4 estudios. Tomada de J Natl Cancer Inst. 2009;101:256-66.

concluyen que las dosis de 81 mg y 325 mg tienen un efecto similar en la quimioprolifaxis que difiere con lo concluido por Benamouzig et al<sup>19</sup> donde detectan un mayor efecto protector con dosis de 300 mg comparando con el grupo que tomó 160 mg.

En el meta-análisis donde se recogen estos ensayos<sup>20</sup> también analizan si la dosis del AAS puede influir en la prevención de adenomas. Un total de 1.108 pacientes fueron aleatorizados a tomar altas dosis de AAS, en los cuales se detectó adenoma en 335 (30%) y lesiones avanzadas en 92 (8%). No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la reducción del riesgo de cualquier tipo de adenoma con la toma de altas dosis de AAS vs. placebo (reducción del 15%, IC 95%: 0,70 a 1,03). Sin embargo, sí encontraron diferencias estadísticamente significativas con una disminución del 29% del riesgo para lesiones avanzadas con la toma de altas dosis de AAS comparando con el placebo (RR 0,71, IC 95%: 0,56 a 0,92) (fig. 4). Al comparar bajas dosis de AAS con el placebo detectaron una reducción del riesgo relativo del 17% de cualquier tipo de adenoma con una diferencia estadísticamente significativa (RR 0,83; IC 95%: 0,71 a 0,96), sin embargo estas dosis no redujeron el riesgo de desarrollar adenomas avanzados con una diferencia estadísticamente significativa (RR 0,83; 95% CI 0,44 a 1,58) (fig. 5).

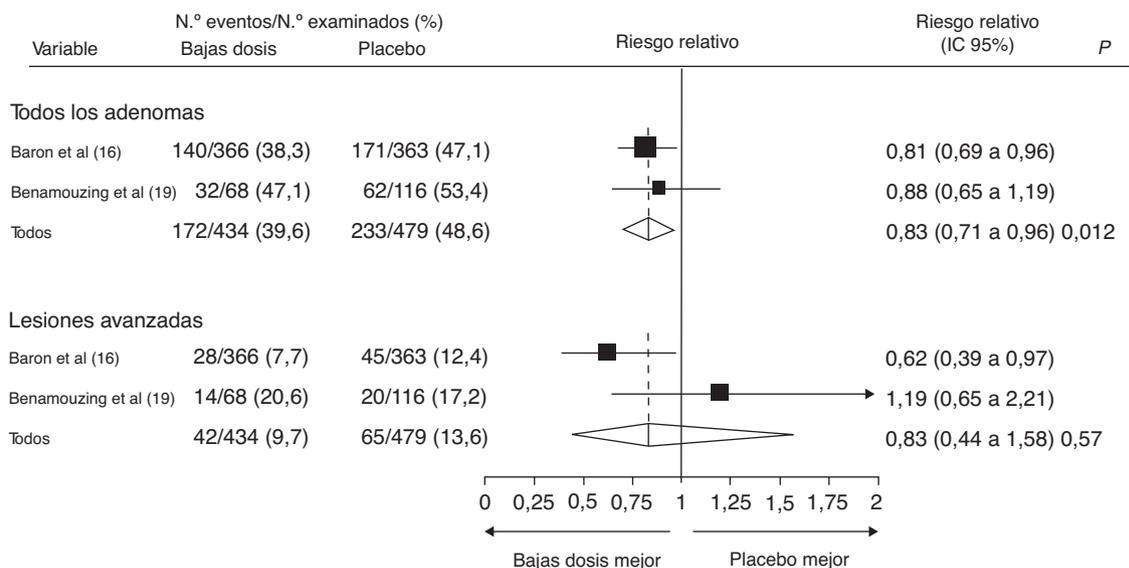
En dicho meta-análisis también comparan entre sí altas dosis con bajas dosis de AAS con los datos obtenidos en los estudios de Baron et al<sup>16</sup> y Benamouzig et al<sup>19</sup>. Con un total de 849 participantes de los cuales 415 tomaron altas dosis y 434 bajas dosis de AAS, el riesgo relativo de presentar adenomas al comparar altas dosis con bajas dosis fue del 1,18 (IC 95%: 1,01 a 1,37). En dicho meta-análisis concluyen que la

dosis de AAS no marca diferencia en la reducción de la incidencia de todo tipo de adenomas, pero que altas dosis de AAS sí confieren una mayor protección sobre lesiones avanzadas frente a dosis bajas de AAS. Sin embargo, la evidencia aportada por estos estudios es limitada y controvertida en cuanto a la dosis óptima del AAS para la prevención de CCR ya que para ello se precisan estudios que comparen distintas dosis de AAS en una misma población.

Otra cuestión a tener en cuenta es el tiempo necesario para obtener un beneficio sobre el riesgo de CCR. Aunque los ensayos clínicos hayan demostrado un beneficio sobre la recurrencia de adenomas con periodos cortos de tratamiento de AAS<sup>16-19</sup>, probablemente para obtener un efecto sobre la incidencia del cáncer el tratamiento deba ser más prolongado. Así, cuanto más prolongado, incluso durante más de 10 años<sup>10,21-23</sup>, y posiblemente a mayor dosis, se asocia a una mayor reducción del riesgo de cáncer comparado con la toma en periodos cortos y dosis bajas<sup>9</sup>. Además, este beneficio requiere la toma constante de AAS, ya que parece que se pierde tras 4 años de haberla suspendido<sup>21</sup>.

### Utilidad de la aspirina en la poliposis adenomatosa familiar

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es una enfermedad hereditaria autosómica dominante causada por mutaciones germinales en el gen APC (*adenomatous polyposis coli*). La PAF clásica se caracteriza por la presencia de múltiples pólipos adenomatosos (más de 100), sin embargo se ha identificado una forma atenuada en la que los pacientes tienen menos adenomas (20-100), con tendencia a agru-



**Figura 5** Riesgo relativo de recurrencia de adenomas cuando se analizan estudios que comparan dosis bajas de aspirina (81 o 160 mg/día) y placebo. El *cuadrado negro* refleja el riesgo relativo de cada estudio, siendo su tamaño inversamente proporcional a la varianza del riesgo relativo de cada estudio. La *línea horizontal* representa el 95% del intervalo de confianza del riesgo relativo de cada estudio. El *diamante* refleja el riesgo relativo de los 4 estudios. Tomada de J Natl Cancer Inst. 2009;101:256-66.

parse en el colon derecho y con una edad de presentación del CCR 10 años más tarde que en la PAF clásica.

Las estrategias preventivas van dirigidas a individuos portadores de mutaciones y a aquellos pertenecientes a familias con PAF en las que no se ha identificado la mutación causal, e incluyen análisis genético, cribado endoscópico y cirugía profiláctica.

Diversos estudios han evaluado la utilidad de la quimiopreención con AINE en los pacientes con PAF, y han encontrado una reducción significativa del número y tamaño de los adenomas con la administración de sulindaco tanto a corto<sup>24,25</sup> como a largo plazo<sup>26</sup>, así como con la administración de celecoxib, un inhibidor específico de COX-2<sup>27</sup>. En un ensayo realizado en individuos con PAF y portadores de la mutación en el gen APC que no habían expresado la enfermedad en el momento de la inclusión, la administración de sulindaco no disminuyó el riesgo de adenomas tras 4 años comparando con la administración de placebo<sup>28</sup>.

Sin embargo no existen datos sobre el uso de AAS en la quimiopreención en los pacientes con esta entidad. La administración de AINE (sulindaco, celecoxib y probablemente otros) en la PAF se puede plantear únicamente como terapia adyuvante a la cirugía para disminuir el riesgo de adenomas-cáncer rectal tras colectomía total con anastomosis íleo-rectal.

### Utilidad de la aspirina en el síndrome de Lynch

El síndrome de Lynch, también conocido como CCR hereditario no asociado a poliposis (CCHNP), es una enfermedad hereditaria con patrón autosómico dominante debida a mutaciones germinales en genes reparadores del ADN (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2). Se caracteriza por el desarrollo precoz de CCR, habitualmente antes de los 50 años de edad, y una elevada tendencia a presentar neoplasias extracolónicas (endometrio, ovario, estómago y tracto

urinario, principalmente). La sospecha diagnóstica se establece mediante los criterios de Ámsterdam o de Bethesda, y estudios moleculares realizados en el seno del tumor, y la demostración de la mutación germinal permiten confirmar el diagnóstico de CCHNP.

El cribado del CCR en el síndrome de Lynch es eficaz y va dirigido a la identificación y resección de pólipos adenomatosos, así como a la detección de carcinomas en fases iniciales. Los pacientes con síndrome de Lynch presentan una sobreexpresión de COX-2 en el tumor por lo que es de suponer que puedan beneficiarse de la quimiopreención con AAS<sup>29</sup>. Se ha sugerido que posiblemente sólo se beneficien los pacientes portadores de las mutaciones de los genes MSH2 y MLH1 que a su vez presentan una sobreexpresión de COX-2 en el tumor<sup>29</sup>.

Sin embargo, en un estudio donde administran 600 mg de AAS al día durante 4 años a pacientes con síndrome de Lynch no se encuentra ningún efecto sobre la incidencia de adenoma o CCR<sup>30</sup>. No obstante, en este estudio no se analiza el efecto del AAS en función del tipo de mutación que parece que puede variar tal y como se ha dicho antes. Por el momento no se dispone de información suficiente que apoye la estrategia de quimioprofilaxis con AAS en los pacientes con síndrome de Lynch.

### Efectos adversos de la aspirina

La toma crónica de AAS no está exenta de riesgos hallándose un mayor riesgo de desarrollar úlceras y complicaciones asociadas cuanto mayor es la edad del paciente, con la toma concomitante de algunos medicamentos (corticosteroides, anticoagulantes, etc.), si existe antecedente previo de úlcera y en pacientes con comorbilidad importante. Los pacientes de edad avanzada, especialmente aquellos con historia médica complicada, tienen un mayor riesgo de presentar un efecto adverso por AAS como el sangrado gas-

**Tabla 3** Reacciones adversas por aparatos

<i>Frecuentes (1-10%)</i>	
Trastornos gastrointestinales	- Úlcera gástrica y duodenal - Hemorragia gastrointestinal - Dolor abdominal - Dispepsia - Náuseas - Vómitos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	- Espasmo bronquial paroxístico - Disnea grave - Rinitis
Trastornos de la sangre y sistema linfático	- Hipoprotrombinemia (con dosis altas)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	- Urticaria - Erupciones cutáneas - Angioedema
<i>Poco frecuentes (&lt; 1%)</i>	
Trastornos generales	Síndrome de Reye (en menores de 16 años con procesos febriles, gripe o varicela)
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis (particularmente en pacientes con artritis juvenil)
<i>Otras reacciones adversas</i>	
Trastornos del sistema nervioso	Mareos
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus, sordera
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal y nefritis intersticial aguda
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Sudoración
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Cefalea
Trastornos psiquiátricos	Confusión

trointestinal, la insuficiencia renal y el asma<sup>31</sup>. El 5-7% de los pacientes experimenta algún tipo de efecto adverso. Se ha descrito que la incidencia de úlceras y sangrado gastrointestinal oscila en torno al 1-2% en tomadores crónicos de AAS<sup>8,11</sup>, siendo el riesgo mayor cuanto mayor es la dosis. El AAS también se relaciona con otros síntomas gastrointestinales como la dispepsia y las náuseas. En la *tabla 3* se describen las reacciones adversas más frecuentes, las menos frecuentes y las notificadas tras tratamientos prolongados cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud. Sin embargo, no se ha demostrado una mayor mortalidad estadísticamente significativa con la toma de AAS respecto al placebo. Además se han descrito interacciones medicamentosas con la toma concomitante de anticoagulantes, sulfonilureas, diuréticos, metotrexato y antiácidos.

En consecuencia, todos estos hechos deberían tenerse en cuenta antes de prescribir estos medicamentos como indicación quimiopreventiva.

## Conclusiones

El CCR es una causa frecuente de mortalidad en países desarrollados y la quimiopreención con AAS parece una estrategia «sencilla» para disminuir daños provocados por esta enfermedad.

Los datos de que se dispone sobre el efecto, la dosis y el tiempo del AAS en la incidencia de CCR son contradictorios. Posiblemente la dosis de AAS y la duración tengan un efecto importante en este objetivo, por lo que unas dosis mayores durante un tiempo más prolongado posiblemente tenga un efecto beneficioso sobre la incidencia de CCR<sup>9,21,22</sup>. Diversas evidencias apoyan la dependencia de la dosis del efecto anticancerígeno del AAS. La participación de la isoenzima COX-2 es relevante en el CCR, cuya inhibición precisa de dosis altas. Asimismo aunque tratamientos cortos con AAS hayan demostrado una disminución en el riesgo de desarrollar adenoma<sup>16,17,19</sup>, se ha observado que para conseguir una reducción en la incidencia de CCR se requieren tratamientos largos, probablemente durante un mínimo de 10 años<sup>9,10,21,22</sup>.

Existen ensayos clínicos donde se concluye que la toma regular de AAS reduce la incidencia de CCR en un 25% aproximadamente<sup>14</sup>, con independencia de la dosis administrada, sin embargo estos estudios tienen varias limitaciones ya que ninguno de ellos tiene como objetivo principal el estudio de CCR entre otras.

En 4 ensayos clínicos se ha analizado el efecto que puede tener el AAS sobre los adenomas<sup>16-19</sup>. En los 4 se concluyen que la toma regular del AAS reduce el riesgo de recurrencia de adenoma colorrectal un 5-39% en población de riesgo medio, un 17% según el meta-análisis de los 4 estudios<sup>20</sup>. Esta diferencia en la reducción de riesgo puede deberse a una diferencia entre poblaciones, es decir, han podido incluir poblaciones con menor riesgo de recurrencia en estudios que han detectado menores diferencias entre AAS y placebo.

La AAS no está exenta de riesgos al aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal, anemia, dispepsia y hospitalizaciones. Antes de incluir el AAS en la estrategia preventiva se debería sopesar el efecto que tiene el AAS sobre la incidencia de CCR con los riesgos y beneficios de su uso prolongado. El número de adenomas prevenidos debería ser mucho mayor que el número de sangrados provocados con la toma de AAS. Dicho análisis es complejo y probablemente se deberá hacer de forma individualizada, teniendo en cuenta los riesgos de presentar accidentes vasculares isquémicos, sangrado digestivo y de CCR. La quimiopreención con AAS quizá pueda ser coste-efectiva en cierta población de riesgo alto, posiblemente combinada con cribado mediante colonoscopia. Por lo tanto, se requieren más estudios que hagan un balance de los riesgos y beneficios en distintas situaciones clínicas, teniendo en consideración el riesgo acumulado del tratamiento prolongado de dosis altas de AAS, eficacia del programa de cribado con colonoscopia y el potencial efecto de la farmacogenética.

También teniendo en cuenta la baja adherencia al cribado de CCR, es de suponer que la adherencia al tratamiento pro-

longado con un agente quimiopreventivo en individuos sanos tenga probablemente una limitación similar.

Finalmente cabe reseñar que aunque el AAS parece que ha demostrado su eficacia en la prevención de CCR, todavía no se puede recomendar su uso con dicha indicación. Se requieren más estudios para conocer qué subgrupo de la población se beneficiaría de dicha profilaxis con el AAS, así como concretar la duración del tratamiento y saber la dosis necesaria para llevar a cabo dicha prevención.

## Financiación

El CIBERehd está financiado por el Instituto de Salud Carlos III.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Datos de mortalidad por CCR en España en 2008. Disponible en: [http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/docs/MORTALIDAD\\_POR\\_ENFERMEDADES\\_CRONICAS.pdf](http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/docs/MORTALIDAD_POR_ENFERMEDADES_CRONICAS.pdf).
- Castells A, Marzo-Catillejo M, Mascort JJ, Amador FJ, Adreu M, Bellas B, et al. [Clinical practice guideline. Prevention of colorectal cancer. 2009 update. Asociación Española de Gastroenterología]. *Gastroenterol Hepatol*. 2009;32:717.
- Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrenbach S, DuBois RN. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology*. 1994;107:1183–8.
- Benamouzig R, Uzzan B, Martin A, Deyra J, Little J, Girard B, et al. Cyclooxygenase-2 expression and recurrence of colorectal adenomas: effect of aspirin chemoprevention. *Gut*. 2010;59:622–9.
- Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, Sawaoka H, Hori M, DuBois RN. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell*. 1998;97:705–16.
- Tsujii M, DuBois RN. Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2. *Cell*. 1995;83:493–501.
- Sheng H, Shao J, Morrow JD, Beauchamp RD, DuBois RN. Modulation of apoptosis and Bcl-2 expression by prostaglandin E2 in human colon cancer cells. *Cancer Res*. 1998;58:362–6.
- Dube C, Rostov A, Lewin G, Tsertsvadze A, Barrowman N, Code C, et al. The use of aspirin for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2007;146:365–75.
- García-Rodríguez LA, Huerta-Alvarez C. Reduced risk of colorectal cancer among Long-Term Users of Aspirin and Nonaspirin Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *Epidemiology*. 2001;12:88–93.
- Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med*. 1995;333:609–14.
- Hawk ET, Umar A, Viner JL. Colorectal cancer chemoprevention: an overview of the science. *Gastroenterology*. 2004;126:1423–47.
- Gann PH, Manson JE, Glynn RJ, Buring JE, Hennekens CH. Low-dose aspirin and incidence of colorectal tumors in a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85:1220–4.
- Cook NR, Lee IM, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JE, et al. Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294:47–55.
- Rothwell P, Wilson M, Elwin CE, Norrving B, Algra A, Warlow P, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1741–50.
- Chan AT, Ogino S, Fuchs CS. Aspirin use and survival after diagnosis of colorectal cancer. *JAMA*. 2009;302:649–59.
- Baron JA, Cole BF, Sandler RS, Haile RW, Ahnen D, Bresalier R, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med*. 2003;348:891–9.
- Sandler RS, Halabi S, Baron JA, Budinger S, Paskett E, Keresztes R, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:883–90.
- Logan RF, Grainge MJ, Shepherd VC, Armitage NC, Muir KR, UK Trial Group. Aspirin and folic acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas. *Gastroenterology*. 2008;134:29–38.
- Benamouzig R, Deyra J, Martin A, Girard B, Jullian E, Piednoir B, et al. Daily soluble aspirin and prevention of colorectal adenoma recurrence: one-year results of the APACC trial. *Gastroenterology*. 2003;125:328–36.
- Cole BF, Logan RF, Halabi S, Benamouzig R, Sandler RS, Grainge MJ, et al. Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: meta-analysis of the randomized trials. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:256–66.
- Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, Schernhammer KW, Fuchs CS. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. Aspirin dose and duration of use and risk of colorectal cancer in men. *Gastroenterology*. 2008;134:21–8.
- Flossmann E, Rothwell PM. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet*. 2007;369:1603–13.
- Friis S, Poulsen AH, Sorensen HT, Tjonneland A, Overvad K, Vogel U, et al. Aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer: a Danish cohort study. *Cancer Causes Control*. 2009;20:731–40.
- Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, Piantadosi S, Hylind LM, Celano P, et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med*. 1993;328:1313–6.
- Labayle D, Fischer D, Vielh P, Drouhin F, Pariente A, Bories C, et al. Sulindac causes regression of rectal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology*. 1991;101:635–9.
- Cruz-Correa M, Hylind LM, Romans KE, Booker SV, Giardiello FM. Long-term treatment with sulindac in familial adenomatous polyposis: a prospective cohort study. *Gastroenterology*. 2002;122:641–5.
- Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med*. 2000;342:1946–52.
- Giardiello FM, Yang VW, Hylind LM, Krush AJ, Petersen GM, Trimbath JD, et al. Primary chemoprevention of familial adenomatous polyposis with sulindac. *N Engl J Med*. 2002;346:1054–9.
- Castells A, Payá A, Alenda C, Rodríguez-Moranta F, Agrelo R, Andreu M, et al. Cyclooxygenase 2 expression in colorectal cancer with DNA mismatch repair deficiency. *Clin Cancer Res*. 2006;12:1686–92.
- Burn J, Bishop DT, Mecklin JP, Macrae F, Möslin G, Olschwang S, et al. Effect of aspirin or resistant starch on colorectal neoplasia in the Lynch syndrome. *N Engl J Med*. 2008;359:2567–78.
- Karsh J. Adverse reactions and interactions with aspirin. Considerations in the treatment of the elderly patient. *Drug Saf*. 1990;5:317–27.