

PAPEL
DEL **ÁCIDO**
ACETILSALICÍLICO
EN LA PREVENCIÓN
PRIMARIA
DE TUMORES
DIGESTIVOS

Dra. Patricia Ramírez Daffos

Oncóloga Médica. Hospital Puerta del Mar. Cádiz



► INTRODUCCIÓN

El ácido acetilsalicílico (AAS), un fármaco antiinflamatorio y antitrombótico, se ha convertido en el foco de una intensa investigación como posible agente anticancerígeno debido a su capacidad para reducir la proliferación tumoral in vitro y prevenir la tumorigénesis en pacientes.

El efecto beneficioso del AAS sobre la reducción del riesgo del cáncer colorrectal (CCR) en particular no es ninguna novedad. Por ejemplo, datos de un estudio CAPP2 respaldan que el uso del AAS a dosis de 600 mg al día durante 2 años da como resultado una reducción significativa en la incidencia de cáncer colorrectal del 63 % en los portadores del síndrome de Lynch, en comparación con quienes recibieron un placebo, y con una excelente tolerancia¹.

Además, una gran cantidad de estudios observacionales y ensayos clínicos aleatorizados para prevención primaria o secundaria de eventos vasculares corroboran el beneficio en pacientes con riesgo promedio de cáncer colorrectal²⁻⁴.

Sin embargo, hasta el momento, desconocemos la magnitud del beneficio, la dosis óptima y la duración que debe tener el uso del AAS. A esto añadimos las toxicidades que el uso de este fármaco puede ocasionar, principalmente sangrado gastrointestinal (GI), que han limitado su uso dentro de la prevención primaria.

Parece que además del CCR, otros tipos de tumores digestivos también podrían beneficiarse. Ya en 2011 se publicó un metaanálisis de estudios observacionales que concluía

que el uso regular del AAS aportaba una reducción de riesgo significativa tanto de cáncer colorrectal [riesgo relativo (RR) 0,73], como de cáncer de esófago y estómago (RR entre 0,61 y 0,67)⁵.

► ESTUDIOS RECIENTES

Recientemente se ha publicado otro metaanálisis, que ha incluido 113 estudios observacionales y 156.000 casos, que confirma los datos publicados en estudios previos, los cuales afirmaban la reducción del riesgo de tumores del tracto gastrointestinal (GI) tras el uso regular del AAS. Además de cánceres colorrectal y gastroesofágico, este metaanálisis incluye cánceres pancreáticos y hepato-biliares, donde también se aprecia este beneficio de manera significativa⁶.

El uso regular del AAS redujo el riesgo de:

- **Cáncer colorrectal** (CCR) en un 27 % en 45 estudios (RR = 0,73, intervalo de confianza (IC) del 95 % = 0,69-0,78).
- **Cáncer de esófago** de células escamosas en un 33 % en 13 estudios (RR = 0,67, IC del 95 % = 0,57-0,79).
- **Adenocarcinoma de esófago y cardias gástrico** en un 39 % en 10 estudios (RR = 0,61, IC del 95 % = 0,49-0,77).
- **Cáncer de estómago** en un 36 % en 14 estudios (RR = 0,64, IC del 95 % = 0,51-0,82).
- **Cáncer hepatobiliar** en un 38 % en 5 estudios (RR = 0,62, IC 95 % = 0,44-0,86).
- **Cáncer de páncreas** en un 22 % en 15 estudios (RR = 0,78, IC 95 % = 0,68-0,89).

Además, la protección tiende a aumentar en todos los tumores con una mayor duración del uso, y en el caso de los cánceres colorrectales, con dosis crecientes, mayor es la reducción del riesgo relativo:

- Una dosis de AAS entre 75 y 100 mg/día transmite una reducción del RR del 10 %.
- Una dosis de 325 mg/día del 35 %.
- Una dosis de 500 mg/día se asoció con una reducción del RR del 50 %⁵.

Debemos ser cautos a la hora de interpretar estos datos, dado que la estimación de la dosis alta de AAS se basó en un número reducido de estudios.

Con respecto a la duración del uso de AAS y el riesgo de cáncer colorrectal, la reducción del riesgo es de un 20 % durante 5 años de uso y un 30 % durante 10 años de uso. Sin embargo, estos resultados son difíciles de interpretar, ya que hay pocos estudios que analicen el uso de AAS a largo plazo⁶.

Además de la elección de la dosis y de la duración, también debe tener en cuenta el riesgo potencial de efectos secundarios que puede conllevar seguir este tratamiento, como por ejemplo el riesgo de aparición de hemorragias gástricas, que aumenta con dosis más altas de AAS.

Limitaciones del estudio: como el estudio se basa en estudios observacionales, solo puede concluir que el AAS está asociado con una reducción del riesgo. Hay que tener en cuenta que los sesgos o factores de confusión pueden explicar en parte sus resultados.

Otra limitación incluye el hecho de que en algunos estudios la información puede no reflejar cambios en el uso de AAS con el tiempo; y la mayoría de los estudios no tenían datos sobre otros medicamentos para la prevención cardiovascular (como las estatinas), que pudieran afectar la asociación entre el AAS y el riesgo de cáncer.

Otro estudio publicado recientemente por Simon et al, compara 2 grandes cohortes prospectivas, y analiza la asociación entre el uso de AAS (dosis, duración) y la incidencia de carcinoma hepatocelular. Se concluyó que el uso regular de AAS (≥ 2 tabletas de dosis estándar (325 mg/semana) durante un mínimo de 5 años se asoció con una reducción estadísticamente significativa del riesgo de carcinoma hepatocelular del 49 % (HR = 0,51, IC 95 % = 0,34-0,77)⁷.

El carcinoma hepatocelular es un cáncer muy letal, con una supervivencia global a 5 años del 18,4 % por lo que implementar estrategias preventivas económicas y accesibles como el uso del AAS es una estrategia atractiva.

En 2019 Sun et al, publican un metaanálisis que incluye 12 estudios, en el que se observa asociación de alta significación entre el uso frecuente de AAS y la reducción de la incidencia de cáncer de páncreas, sobre todo si la duración del uso de AAS era de más de 5 años⁸.

► MECANISMO DE ACCIÓN

Aunque se desconoce el mecanismo por el cual el AAS previene el cáncer, todo apunta a que el efecto quimiopreventivo del AAS se ha atribuido a la inhibición de la ciclooxigenasa

(COX), la enzima responsable de la síntesis de prostaglandinas. La isoforma COX-2 se expresa anormalmente en muchas líneas celulares de cáncer y está implicada en el proceso de carcinogénesis, crecimiento tumoral, apoptosis y angiogénesis⁹⁻¹⁰.

Estudios recientes indican que el AAS puede tener un papel a la hora de actuar a nivel de c-MYC. Es decir, la proliferación de células tumorales de cáncer de colon y de páncreas es potenciada por las plaquetas humanas mediante un aumento de la regulación y de la activación de la oncoproteína de c-MYC.

Así, al administrar una concentración antiplaquetaria de AAS, podemos revertir la capacidad de las plaquetas para aumentar la regulación de c-MYC y a su vez la proliferación de células cancerosas¹¹⁻¹³. También se ha sugerido que el AAS puede funcionar al inhibir la survivina, una proteína que inhibe la apoptosis y se expresa en exceso en el cáncer de páncreas¹⁴.

► INDICACIÓN ACTUAL

Las guías NCCN recomiendan el uso rutinario de AAS a bajas dosis (81 mg) durante al menos 5-10 años, como prevención primaria del cáncer colorrectal, para personas de 50 a 59 años con alto riesgo de enfermedad cardiovascular. Esta recomendación se realiza en base a un estudio del "Equipo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE.UU"¹⁵⁻¹⁶. Para ello se debe tener en consideración el riesgo de sangrado, la esperanza de vida, y la conformidad del paciente.

Las guías ESMO plantean que el AAS se puede considerar como una medida preventiva en pacientes con síndrome de Lynch, aunque la dosis óptima es desconocida. Estamos a la espera de la publicación de los resultados del estudio CAPP3¹⁷.

En general, actualmente, las guías no recomiendan el uso rutinario de AAS para la prevención primaria del cáncer de colon ni de otros tumores digestivos. En determinados casos en los que por indicación médica se considere necesario, se ha de tener en cuenta tanto la comorbilidad como el riesgo individual de la persona. Esto incluye factores como el sexo, la edad, antecedentes familiares de un primer de grado relativo a la enfermedad y otros factores de riesgo. Las personas con alto riesgo de enfermedad tienen más probabilidades de obtener los mayores beneficios del AAS.

Las guías SEOM plantean que puede discutirse con pacientes con síndrome de Lynch la opción de tomar AAS a dosis baja, con sus riesgos y beneficios, en base al estudio aleatorizado CAPP2¹⁸.

En cuanto al hepatocarcinoma, hay suficientes datos para sugerir que el AAS debería estudiarse en personas con mayor riesgo de carcinoma hepatocelular. Sin embargo, hemos de ser especialmente cautos en aquellos con ausencia de enfermedad hepática avanzada (es decir, cirrosis), dado el mayor riesgo de padecer una toxicidad aguda, como insuficiencia renal y hemorragia gastrointestinal. Dado el creciente número de individuos con enfermedad del hígado graso no alcohólico, sería particularmente útil examinar el impacto del AAS en esa población.

► CONCLUSIÓN

La prevención primaria hoy en día en Oncología incluye la integración de diversas actividades, como cambios en el estilo de vida para reducir el riesgo, detección precoz de lesiones tempranas, y terapias preventivas destinadas a interrumpir activamente la vía carcinogénica.

Cada vez tenemos más evidencia y cuantificación del efecto favorable del AAS en las neoplasias colorrectales y otras del tracto digestivo. También sugiere que la protección tiende a aumentar con una mayor duración de uso, y en el caso de tumores colorrectales, con dosis crecientes. Estos resultados deben ser confirmados por los ensayos de prevención primaria que actualmente están en curso.

Es necesario un seguimiento a largo plazo para valorar el efecto real del AAS en la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular, la reducción del riesgo de cáncer, los riesgos de hemorragia gastrointestinal y la mortalidad general.

BIBLIOGRAFÍA

1. Burn J, Bishop DT, Mecklin JP, Macrae F, Möslein 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.
2. Algra AM, Rothwell PM. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials. *Lancet Oncol*. 2012;13:518-27.
3. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG, et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet*. 2012;379:1602-12.
4. Brotons C, Benamouzig R, Filipiak KJ, Limmroth V, Borghi C. A systematic review of aspirin in primary prevention: is it time for a new approach? *Am J Cardiovasc Drugs*. 2015;15:113-33.
5. Ye X, Fu J, Yang Y, Chen S. Dose-risk and duration-risk relationships between aspirin and colorectal cancer: a meta-analysis of published cohort studies. *PLoS One*. 2013;8:57578.
6. Bosetti C, Santucci C, Gallus S, Martinetti M, La Vecchia C. Aspirin and the risk of colorectal and other digestive tract cancers: an updated meta-analysis through 2019. *Ann Oncol*. 2020;31(5):558-68.
7. Simon TG, Ma Y, Ludvigsson JF, et al: Association between aspirin use and risk of hepatocellular carcinoma. *JAMA Oncol*. 2018;4:1683-90.
8. Sun J, Li Y, Liu L, Jiang Z, Liu G. Aspirin use and pancreatic cancer risk: A systematic review of observational studies. *Medicine*. 2019;98(51):18033.
9. Elwood PC, Gallagher AM, Duthie GG, Mur LAJ, Morgan G. Aspirin, salicylates, and cancer. *Lancet*. 2009;373:1301-09.
10. Langley RE, Burdett S, Tierney JF, Cafferty F, Parmar MK, Venning G. Aspirin and cancer: has aspirin been overlooked as an adjuvant therapy? *Br J Cancer*. 2011;105:1107-13.
11. Mitrugno A, Sylman JL, Ngo AT, et al. Aspirin therapy reduces the ability of platelets to promote colon and pancreatic cancer cell proliferation: implications for the oncoprotein c-MYC. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2017;312(2):176-89.
12. Ai G, Dachineni R, Muley P, Tummala H, Bhat GJ. Aspirin and salicylic acid decrease c-Myc expression in cancer cells: a potential role in chemoprevention. *Tumour Biol*. 2016;37(2):1727-38.
13. Rothwell PM, Wilson M, Price JF, Belch JF, Meade TW, Mehta Z. Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomized controlled trials. *Lancet*. 2012;379(9826):1591-601.
14. Yang L, Zhu H, Liu D, et al. Aspirin suppresses growth of human gastric carcinoma cell by inhibiting survivin expression. *J Biomed Res*. 2011;25(4):246-53.
15. Bibbins-Domingo K, for the U.S. Preventive Services Task Force: Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2016;164:836-45.
16. NCCN guideline. Colorrectal cáncer screening (2020) [Internet] [consultado el 1 de agosto de 2020]. Disponible en https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colorectal_screening.pdf
17. Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, Balaguer F, Cervantes A, Balmaña F et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol*. 2019;00:1-34.
18. Manual de prevención y diagnóstico precoz del cáncer. Grupo de Trabajo SEOM de Prevención y Diagnóstico Precoz del Cáncer 2017 [Internet] [consultado el 4 de agosto de 2020]. Disponible en https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Manual_SEOM_Preencion_2017.pdf

