

Aspirina en la prevención de adenomas colorrectales en pacientes de riesgo

RODRIGO JOVER-MARTÍNEZ

Hospital General Universitario de Alicante. Servicio de Aparato Digestivo. Alicante. España.

Sandler RS, Halaba S, Baron JA, 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.

Baron JA, Cole BF, Sandler RS, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. N Engl J Med 2003;348:891-9.

Resumen

El estudio de Sandler et al¹ es un ensayo clínico a doble ciego que incluye a 635 pacientes con antecedentes de cáncer colorrectal (CCR) que fueron aleatorizados para recibir aspirina a dosis de 325 mg/día o placebo. Los objetivos del estudio fueron determinar los efectos de estos tratamientos sobre el porcentaje de pacientes que desarrollaron adenomas, el número de adenomas y su tiempo de desarrollo. El ensayo fue interrumpido prematuramente, tras una mediana de duración del tratamiento de 31 meses, debido a que el porcentaje de pacientes con adenomas fue menor en el grupo que recibía aspirina (el 17 frente al 27%; $p = 0,004$). El riesgo relativo (RR) de desarrollar adenomas fue de 0,65 (IC del 95%, 0,46-0,91). No hubieron diferencias en el tamaño de los pólipos ni en el porcentaje de pacientes que presentaba adenomas avanzados (adenomas > 1 cm o con componente vellosos). Tampoco se hallaron diferencias en relación con los efectos adversos.

El estudio de Baron et al² es también un ensayo clínico a doble ciego que incluye a 1.121 pacientes con antecedentes de adenoma colorrectal. Los enfermos fueron aleatorizados para recibir placebo, aspirina a dosis de 81 mg/día o aspirina a dosis de 325 mg/día. La duración media del tratamiento fue

Puntos clave

- La aspirina reduce el riesgo de aparición de pólipos adenomatosos en pacientes con antecedentes de adenoma o cáncer colorrectal.
- Por el momento, esta reducción del riesgo no justifica su uso generalizado, dado que la quimioprofilaxis con aspirina o AINE no es capaz de sustituir al seguimiento endoscópico, necesario en estos pacientes.
- Son necesarios estudios que evalúen si la utilización de aspirina o AINE puede ser útil para disminuir la frecuencia de la vigilancia endoscópica en pacientes con riesgo elevado de cáncer colorrectal.

de 33 meses. El objetivo primario del estudio fue determinar el porcentaje de pacientes que desarrollan nuevos adenomas colorrectales, mientras que los secundarios fueron el análisis del número de adenomas y el porcentaje de lesiones avanzadas (adenomas > 1 cm, con componente vellosos o displasia de alto grado o cáncer invasivo). El porcentaje de pacientes que desarrolló adenomas durante del seguimiento fue menor en el grupo que tomaba aspirina a dosis de 81 mg/día (47,1% en el grupo placebo, 38,3% en el grupo de 81 mg/día de aspirina y 45,1% en el grupo de 325 mg/día de aspirina; $p = 0,04$). El RR de desarrollar nuevos adenomas fue de 0,81 (IC del 95%, 0,69-0,96) para el grupo de 81 mg/día de aspirina y de 0,96 (IC del 95%, 0,81-1,13) para el de 325 mg/día de aspirina. El efecto beneficioso de la aspirina fue mayor en la prevención de lesiones avanzadas, con un RR de 0,59 (IC del 95%, 0,38-0,92) en el grupo de 81 mg/día de aspirina y de 0,83 (IC del 95%, 0,55-1,23) en el de 325 mg/día de aspirina. Los pacientes que recibían aspirina presentaron más efectos adversos que los del grupo control, sin que la diferencia alcanzara significación estadística.



Áxel Oliveres

Comentario

El objetivo de estos 2 ensayos clínicos fue evaluar la utilidad de la aspirina en la profilaxis terciaria del adenoma colorrectal. Los estudios se realizaron en 2 poblaciones distintas con riesgo aumentado de CCR: pacientes con antecedentes de CCR en el primero de ellos¹ y con antecedentes de adenoma colorrectal reciente extirpado endoscópicamente en el segundo².

El CCR es una de las neoplasias más frecuentes en los países occidentales. El tratamiento quirúrgico es el único con capacidad curativa y su éxito depende del estadio en el que se diagnostica el tumor. Es por esto que se recomienda efectuar estrategias de cribado que permitan detectar estas lesiones de manera precoz. La aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) han demostrado cierta eficacia en la reducción del riesgo de CCR y adenomas. Los AINE, principalmente por medio de la inhibición de la enzima ciclooxigenasa 2, son capaces de restaurar la apoptosis en pólipos adenomatosos y en líneas celulares de cáncer, así como inhibir la angiogénesis en modelos animales. Diversos estudios de casos y controles han demostrado una reducción del riesgo de CCR que oscila entre el 40 y el 50% en pacientes que toman aspirina. Además, ensayos clínicos controlados realizados con sulindac o un inhibidor específico de

la ciclooxigenasa 2 –celecoxib– han demostrado una reducción del número y tamaño de los pólipos en pacientes con poliposis adenomatosa familiar. No obstante, el uso clínico de AINE no selectivos se halla mermado por sus potenciales efectos secundarios, especialmente gastrointestinales, que reducen el posible beneficio de su empleo en la población general. En definitiva, a pesar del entusiasmo que despierta el efecto de los AINE en la quimioprevención del CCR, todavía quedan por contestar importantes preguntas referentes a su seguridad, eficacia, mecanismos de acción, dosis adecuada y contraindicaciones antes de poder aconsejar su uso generalizado³.

Los estudios que se analizan en esta revisión se centran en personas con riesgo aumentado de desarrollar CCR esporádico, como pacientes que ya han presentado este tumor o aquellos a los que se les ha extirpado pólipos adenomatosos. El objetivo final de ambos ensayos no fue la aparición de CCR, ya que esto requeriría la inclusión de un número mayor de pacientes y un seguimiento muy prolongado, sino la de pólipos adenomatosos, lo que constituye un marcador indirecto del desarrollo de cáncer.

Ambos ensayos muestran un efecto protector de la aspirina sobre la aparición de pólipos adenomatosos en pacientes con his-

toria de CCR o adenoma. Sin embargo, hay algunos resultados discordantes entre ambos estudios que merecen ser remarcados. La más significativa de estas discordancias es el diferente efecto hallado en relación a una misma dosis de aspirina. En el primer ensayo¹, la dosis de 325 mg/día ejerce un efecto protector, mientras que en el segundo² la misma dosis no indica diferencias con el placebo. Además, en este último trabajo el efecto beneficioso se consigue únicamente con la dosis más baja (81 mg/día). Es difícil explicar este efecto de la dosis, ya que con ambas consiguen una supresión similar de las prostaglandinas colorrectales. En este sentido, los propios autores aluden a un posible efecto del azar como potencial explicación de estas diferencias. Sea cual sea la explicación, estos estudios sugieren que una dosis menor de aspirina es, como mínimo, igual de eficaz en la prevención de adenomas.

Otro aspecto discordante entre ambos estudios es la diferente proporción de pacientes que desarrollan adenomas en el grupo tratado con placebo. Sorprendentemente, tras un período de seguimiento similar, la proporción de pacientes que desarrollan estas lesiones es superior en los que tenían antecedentes de adenomas previos (47%) que en aquéllos con un antecedente de CCR (27%). Por último, también se observó un efecto diferente de la aspirina en relación con la prevención de los adenomas avanzados en ambos estudios. En el primer ensayo, realizado en pacientes con antecedentes de CCR, la aspirina no demostró tener un efecto protector sobre estas lesiones, mientras que en el segundo estudio sí. Esta discrepancia podría deberse al diferente criterio empleado para definir un adenoma avanzado empleado en ambos ensayos, aunque también podría explicarse por el bajo índice global de adenomas hallado en el grupo placebo en el estudio de Sandler et al¹, lo que dificulta la obtención de diferencias estadísticamente significativas. A pesar del efecto protector de la aspirina en los estudios analizados, es difícil extrapolar su indicación en la actualidad. A

partir de los resultados de estos estudios es posible calcular el número de pacientes que sería necesario tratar (NNT) para prevenir la recurrencia de adenomas⁴ y compararlo con el NNT de la aspirina para la prevención primaria de CCR y de episodios coronarios o sus efectos adversos (tabla 1). Como puede observarse, los efectos protectores de la aspirina en esta población de riesgo superan a los efectos adversos, pero es necesario tener en cuenta que el beneficio de la aspirina depende de su uso continuado durante un período prolongado, lo que hace más probable la aparición de efectos secundarios.

Por otra parte, el uso de aspirina o AINE no es el único medio de prevención del CCR en pacientes de riesgo. En este sentido, es bien conocido que el seguimiento endoscópico con extirpación de los adenomas que se detecten constituye la herramienta más eficaz en la prevención del CCR, por lo que la administración de aspirina no evitaría la realización de la vigilancia endoscópica de estos pacientes⁵. Según los datos de la tabla 1, sería necesario tratar a 10 pacientes con aspirina para prevenir el desarrollo de un adenoma, que podría ser fácilmente extirpado con una polipectomía endoscópica. Esto resta valor práctico al resultado de estos estudios, dado que se desconoce el beneficio real de la quimioprofilaxis en presencia de un correcto seguimiento endoscópico.

Existen análisis de coste-efectividad que demuestran que el uso de aspirina no es coste-efectivo, ni cuando se compara con la vigilancia endoscópica ni si se utiliza como complemento de ésta⁵. No obstante, teniendo en cuenta que la adhesión al seguimiento endoscópico es baja pese a su demostrada utilidad y que, como se demuestra en los estudios analizados, la aspirina retrasa la aparición de adenomas en esta población de pacientes de alto riesgo, podría tener todavía algún papel en la modificación de los plazos del seguimiento con colonoscopia, lo que redundaría en un mayor y más cómodo cumplimiento del programa de vigilancia endoscópica. Este posible beneficio de la quimioprofilaxis deberá ser estudiado en próximos ensayos clínicos.

En conclusión, aunque los resultados de estos estudios son sumamente interesantes y confirman, mediante un ensayo clínico, el beneficio de los AINE en la quimioprofilaxis en pacientes con riesgo elevado de CCR esporádico, no pueden traducirse en una variación del tratamiento de estos pacientes en el momento actual, por lo que no debería recomendarse la administración de aspirina para la profilaxis del CCR, ni su uso puede sustituir a los programas de vigilancia endoscópica en esta población de riesgo.

Tabla 1. Estimación del número de pacientes que sería necesario tratar (NNT) en relación con algunos efectos beneficios y riesgos de la aspirina*

	NNT	Duración estimada del tratamiento
Profilaxis secundaria		
Recurrencia de adenoma	10	31 meses
Recurrencia de neoplasia avanzada	19	33 meses
Profilaxis primaria		
Infarto agudo de miocardio o fallecimiento por enfermedad coronaria	50-250	5 años
Cáncer colorrectal	471-962	> 5 años
Fallecimiento por cáncer colorrectal	1.250	> 10-20 años
Acontecimientos adversos		
Hemorragia digestiva	100	26-28 meses
Ictus hemorrágico	800	4-6 años

*Adaptada de Imperiale⁴.

Bibliografía



1. 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.
2. 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.
3. Thun MJ, Henley SJ, Patrono C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:252-66.
4. Imperiale TF. Aspirin and the prevention of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003;348:879-80.
5. Ladabaum U, Chopra CL, Huang G, Scheiman JM, Chernen ME, Fendrick AM. Aspirin as an adjunct to screening for prevention of sporadic colorectal cancer. A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2001;135:769-81.