

# ¿Deben usarse los antiinflamatorios no esteroideos de manera profiláctica en los pacientes con poliposis adenomatosa familiar?

ÁNGEL FERRÁNDEZ ARENAS Y SONIA MOSTACERO TAPIA

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Lozano Blesa. Zaragoza. España.

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es una condición genéticamente determinada, que confiere a las personas que la presentan un riesgo muy elevado de tener cáncer colorrectal (CCR). Este riesgo puede llegar a ser cercano al 100% en determinados pacientes, si no se realizan maniobras preventivas entre las que se incluyen fundamentalmente la endoscopia de seguimiento y la cirugía profiláctica. Por su parte, la quimiopprofilaxis en la PAF se basa en la administración de sustancias que disminuyan el riesgo de CCR con el menor riesgo adicional posible. Han sido varias las sustancias, biológicas y sintéticas, utilizadas con esta finalidad en pacientes con PAF, aunque son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) los que han tenido más relevancia. Aunque los efectos secundarios son frecuentes, y en ocasiones graves, el beneficio es mayor que el probable perjuicio en este particular grupo de pacientes.

## Epidemiología y fisiopatología de la poliposis adenomatosa familiar

La PAF es uno de los síndromes polipósicos más frecuentes y mejor caracterizados de forma clínica y genética. La prevalen-

cia oscila según los estudios desde 1:6.850 hasta 1:31.250 personas (2,29-3,2 casos por 100.000 personas), y su frecuencia es bastante constante en todo el mundo. Históricamente, se consideraba que aproximadamente un 0,5% de los casos de CCR sucedían en pacientes con PAF, aunque datos más recientes sitúan esta cifra en torno al 0,07%, probablemente por el cribado que del CCR se realiza en familiares con riesgo de PAF. Es una enfermedad autosómica dominante, con penetrancia completa y debida a mutaciones en el gen *APC*, situado en el cromosoma 5. Aproximadamente, un tercio de los pacientes son casos de novo y, por lo tanto, no hay historia familiar de poliposis. La identificación del gen causante ha sido fundamental en el tratamiento de las familias con PAF, ya que ha permitido intensificar las estrategias de cribado y profilaxis en pacientes con mutación positiva, así como evitar dichas pruebas a los individuos sin la mutación conocida en la familia.

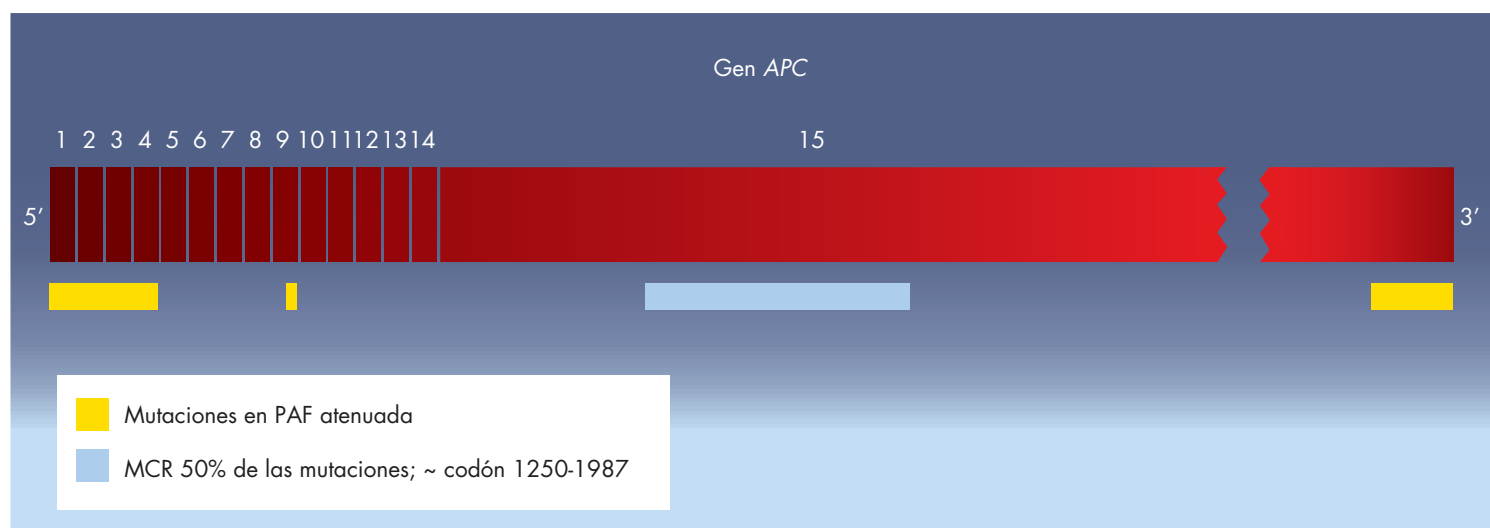
El espectro clínico de esta enfermedad es muy amplio, aunque lo más característico es la aparición de cientos a miles de pólipos adenomatosos en la mucosa cólica entre la segunda y tercera décadas de la vida, y que condicionan un riesgo de CCR de casi el 100% si no se extirpa el colon. Asimismo, se corre el riesgo de desarrollar tumores en otras localizaciones: papila (riesgo del 5%), páncreas (2%), tiroides (2%), estómago (0,5%), sistema nervioso central (0,5%) y hepatoblastoma en niños. Gracias al diagnóstico genético, hoy día se conoce que hay variantes fenotípicas de la PAF, entre las que se incluyen el síndrome de Gardner, la PAF atenuada y dos tercios de pacientes con síndrome de Turcot (fig. 1)<sup>1,2</sup>.

## Quimiopprofilaxis del cáncer colorrectal con antiinflamatorios no esteroideos en pacientes con poliposis adenomatosa familiar

Los estudios de quimiopprofilaxis son relativamente sencillos en pacientes con PAF, debido al gran número de adenomas, que se utilizan como marcadores intermedios en el desarrollo de CCR. Desde que en 1980 Kudo et al<sup>3</sup> publicaran que la indometacina conseguía prevenir el desarrollo de CCR inducido químicamente en ratas, se han publicado numerosos estudios experimentales en los que se utilizan los AINE como

### Puntos clave

- Las propiedades fundamentales de cualquier agente quimiopprofiláctico (eficacia, seguridad y bajo coste) pueden soslayarse en pacientes con poliposis adenomatosa familiar (PAF), dado el riesgo alto que presentan de desarrollar neoplasias.
- Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son el grupo farmacológico más estudiado en la profilaxis de pólipos adenomatosos en pacientes con PAF.
- El efecto a corto plazo de los AINE es beneficioso, con disminución del número y tamaño de los adenomas, pero se desconoce su efecto a largo plazo.



**Figura 1.** Mutaciones del gen APC. MCR: Mutation Cluster Region; PAF: poliposis adenomatosa familiar.

agentes quimioprolifáticos. Por su parte, estudios de casos y controles y de cohortes han demostrado que el uso de aspirina de forma prolongada reducía el riesgo de tener CCR. En 1983 se publicó el primer caso de profilaxis de adenomas en pacientes con PAF. Waddell y Laughry<sup>4</sup> observaron la regresión de adenomas en un paciente con PAF tratado con sulindac. Desde entonces, se han publicado numerosos estudios centrados en estos agentes y en su acción preventiva en el desarrollo de CCR.

#### Efecto de los antiinflamatorios no esteroideos clásicos

El AINE utilizado con más frecuencia como agente profiláctico en pacientes con PAF ha sido el sulindac. Sin embargo, y a pesar de que esté aprobado su uso como quimioprolifático en estos pacientes, la evidencia al respecto es más bien escasa y, en muchas ocasiones, de poco valor científico<sup>5-8</sup>. En las tablas 1 y 2 se exponen los estudios realizados con este fármaco en los que se han utilizado los pólipos (fundamentalmente, presencia, número y tamaño) como *end-point*.

**Tabla 1.** Estudios aleatorizados y controlados que analizan el efecto de los antiinflamatorios no esteroideos en los pólipos colorrectales de pacientes con poliposis adenomatosa familiar

Referencia	Fármaco	n	Mejoría	Duración del tratamiento	Colectomía previa
Labayle et al <sup>5</sup>	Sulindac	10	Sí	4 meses AINE 4 meses placebo	10
Giardiello et al <sup>6</sup>	Sulindac	22	Sí	9 meses	4
Nungent et al <sup>7</sup>	Sulindac	14	Sí	6 meses	14
Debinski et al <sup>8</sup>	Sulindac	24	Sí	6 meses	
Giardiello et al <sup>9</sup>	Sulindac	41	No	48 meses	0
Steinbach et al <sup>10</sup>	Celecoxib	77	Sí	6 meses	0
Higuchi et al <sup>11</sup>	Rofecoxib	21	Sí	9 meses	13
Iwama et al <sup>12</sup>	Tiracoxib	61	No	6 meses	

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

**Tabla 2.** Estudios aleatorizados y controlados que analizan el efecto de los antiinflamatorios no esteroideos en los pólipos duodenales de pacientes con poliposis adenomatosa familiar

Referencia	Fármaco	n	Mejoría	Duración del tratamiento
Nungent et al <sup>7</sup>	Sulindac	24	No (tendencia)	6 meses
Phillips et al <sup>13</sup>	Celecoxib	83	Sí	6 meses

Aunque hacen falta más estudios, con los datos de éstos se puede concluir que la mayoría de los AINE utilizados son eficaces en los primeros meses de tratamiento, y que el efecto podría no mantenerse en el tiempo, aunque esta última afirmación se basa en un solo estudio de más de un año en el que no se observa mejoría<sup>9</sup>. Asimismo, en el tracto digestivo superior, los AINE también parecen tener un efecto beneficioso<sup>10-13</sup>.

Otro agente utilizado es el exisulind, que es un metabolito del sulindac que no posee efectos en las prostaglandinas, pero sí que puede inducir la apoptosis, modular la vía APC/ $\beta$ -catenina e inhibir con ello la carcinogénesis cólica. Hay un estudio en fase I publicado en el que se utiliza este fármaco en pacientes con FAP a dosis de 200, 300 y 400 mg/12 h<sup>14</sup>. En este estudio, los efectos en cuanto a número y tamaño de los pólipos fueron mínimos y, además, se observaron efectos secundarios frecuentes con las dosis altas del fármaco. Sin embargo, sí que se observó una tendencia no significativa al incremento del índice apoptótico, tanto en los pólipos como en la mucosa normal, y un cambio en la apariencia histológica de los pólipos. Sin embargo, no se han publicado los resultados definitivos. En un estudio aleatorizado con este fármaco, publicado únicamente en forma de *abstract*, no se observó mejoría en el número y el tamaño de los pólipos duodenales de pacientes con PAF<sup>15</sup>.

Es evidente que el efecto de los AINE en los adenomas no es completo, ya que no todos los pólipos regresan y, tras un período más o menos prolongado de tratamiento, algún pólipo puede incluso progresar, aun en presencia del fármaco. Más preocupante todavía es el hecho de que haya casos descritos en los que, a pesar de una regresión de los pólipos con una mucosa aparentemente normal, se desarrolle cáncer rectal<sup>16</sup>. Si así fuera, los efectos de los AINE serían meramente estéticos, con la desaparición macroscópica de las lesiones, pero sin afectar a la progresión de la enfermedad de forma eficaz. Sin embargo, parece más lógico pensar que en estos casos aparecerían adenomas resistentes al tratamiento que evolucionarían hacia cáncer si no se extirparan. Asimismo, otras limitaciones importantes de los estudios de quimioprofilaxis realizados hasta la fecha en pacientes con PAF son la corta duración de éstos y, por otro, la posible resistencia al tratamiento. Por ello, se desconoce cuál es la verdadera reproducibilidad y aplicabilidad en la práctica clínica diaria.

### Inhibición selectiva de la ciclooxigenasa 2

Está ampliamente documentado que la ciclooxigenasa 2 (COX-2), que no se expresa en la mucosa normal, se encuentra sobreexpresada en el tejido de los tumores de colon y recto. Es por ello que se indicó que esta enzima desempeñaba un papel importante en la carcinogénesis cólica y, por lo tanto, su inhibición podría utilizarse en la quimioprofilaxis de estos tumores. Asimismo, en la época de inicio de los estudios quimioprofilácticos con estos fármacos, se conocía que presentaban un potencial lesivo menor en la mucosa gastroduodenal, comparado con los AINE clásicos, es decir, un mejor perfil de seguridad con un potencial atractivo, al menos teórico, en quimioprofilaxis.

En 1996 Oshima et al<sup>17</sup> publicaron un estudio en el que demostraban que la inhibición de la COX-2 conseguía una reducción significativa de los pólipos en un modelo animal de

PAF. Además, cuando en dicho modelo animal se eliminaba la expresión genética de la COX-2, la reducción de los pólipos era muy marcada. Estos resultados se han corroborado posteriormente en estudios aleatorizados y controlados realizados en pacientes con PAF, y que llevaron a la Food and Drug Administration estadounidense, y recientemente a la Agencia Española del Medicamento, a aprobar el uso de celecoxib como tratamiento profiláctico en pacientes con esta enfermedad.

Los estudios clínicos realizados hasta la fecha han demostrado que estos fármacos consiguen reducir los adenomas en pacientes con PAF (tabla 1), aunque únicamente a dosis altas y no a las utilizadas de forma habitual como tratamiento analgésico. Quizás el estudio más significativo sea el publicado por Steinbach et al<sup>10</sup>, en el que, tras 6 meses de tratamiento, se demostró una reducción del 28% en el número y del 30,7% en el diámetro de los pólipos en pacientes tratados con 400 mg/12 h de celecoxib, frente a un 4,5 y un 4,9% en el grupo placebo ( $p = 0,003$  y  $p = 0,001$ , respectivamente). Sin embargo, a dosis de 100 mg/12 h las diferencias encontradas entre el grupo tratado con celecoxib y el grupo placebo no alcanzaron significación estadística.

Es importante señalar que los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 presentan un riesgo mayor de efectos cardiovasculares comparados con placebo, por lo que su uso debe consensuarse con el paciente tras discutir y valorar los posibles efectos adversos. Los AINE clásicos, asimismo, pueden presentar efectos cardiovasculares de forma más frecuente que el placebo, y el naproxeno es el que presenta una toxicidad cardiovascular menor. Sin embargo, hasta la fecha no se ha evaluado el uso de dicho AINE en la quimioprofilaxis de adenomas en pacientes con PAF.

### Otros agentes

Aunque no es objeto directo de esta revisión, es importante no perder la perspectiva global referente a la interacción de otros agentes en la expresión fenotípica. Es conocido que miembros de la misma familia con PAF, y por ello afectados con la misma mutación en el gen *APC*, tienen diferentes expresiones fenotípicas de la enfermedad en el número y el tamaño de los pólipos. Esto implica que, además del factor genético, hay factores ambientales, como la dieta, el ejercicio o el tabaquismo, que desempeñan un papel importante en la expresión de la enfermedad.

Por ello, algunos autores han utilizado otros agentes biológicos en la quimioprofilaxis en PAF, como por ejemplo la vitamina C, la curcumina o la difluorometilornitina. A pesar de que los resultados son prometedores en algunos casos, la atención mostrada en estos agentes, como quimioprofilaxis en pacientes con PAF, ha sido menor que para los AINE. Es probable, como han indicado varios autores, que la combinación de AINE con estos agentes biológicos consiga mejorar los resultados de las sustancias por separado, aunque por el momento debemos esperar a los resultados de los ensayos que están en marcha en la actualidad<sup>18</sup>.

## Conclusiones

Las propiedades fundamentales de cualquier agente que se quiera utilizar como quimioprofiláctico incluyen la eficacia, la

seguridad y el bajo coste. Estas propiedades pueden obviarse parcialmente si el riesgo de cáncer y la comorbilidad asociada son altos, como sucede en pacientes con PAF, en los que el uso de AINE puede estar justificado. Más si las alternativas existentes, que son el cribado intensivo y la cirugía profiláctica, son a priori más agresivas. Hay todavía un gran vacío en la evidencia respecto a varias preguntas fundamentales, como por ejemplo si el uso de AINE permite prolongar los intervalos de seguimiento de estos pacientes, o si dosis menores de las usadas en la actualidad disminuirían el riesgo de efectos secundarios sin afectar el efecto beneficioso.

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

1. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:385-98.
2. Nieuwenhuis MH, Vasen HF. Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): a review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007;61:153-61.
3. Kudo T, Narisawa T, Abo S. Antitumor activity of indomethacin on methylazoxymethanol-induced large bowel tumors in rats. *Gann.* 1980;71:260-4.
4. Waddell WR, Loughry RW. Sulindac for polyposis of the colon. *J Surg Oncol.* 1983;24:83-7.
5. 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.
6. ●● Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, Piantadosi S, Hyland 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.
7. Nugent KP, Farmer KC, Spigelman AD, Williams CB, Phillips RK. Randomized controlled trial of the effect of sulindac on duodenal and rectal polyposis and cell proliferation in patients with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg.* 1993;80:1618-9.
8. Debinski HS, Trojan J, Nugent KP, Spigelman AD, Phillips RK. Effect of sulindac on small polyps in familial adenomatous polyposis. *Lancet.* 1995;345:855-6.
9. ●● Giardiello FM, Yang VW, Hyland 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.
10. ●● 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.
11. Higuchi T, Iwama T, Yoshinaga K, Toyooka M, Taketo MM, Sugihara K. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effects of rofecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on rectal polyps in familial adenomatous polyposis patients. *Clin Cancer Res.* 2003;9:4756-60.
12. Iwama T, Akasu T, Utsunomiya J, Muto T. Does a selective cyclooxygenase-2 inhibitor (tiracoxib) induce clinically sufficient suppression of adenomas in patients with familial adenomatous polyposis? A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Int J Clin Oncol.* 2006;11:133-9.
13. ● Phillips RK, Wallace MH, Lynch PM, Hawk E, Gordon GB, Saunders BP, et al; FAP Study Group. A randomised, double blind, placebo controlled study of celecoxib, a selective cyclooxygenase 2 inhibitor, on duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. *Gut.* 2002;50:857-60.
14. Van Stolk R, Stoner G, Hayton WL, Chan K, DeYoung B, Kresty L, et al. Phase I trial of exisulind (sulindac sulfone, FGN-1) as a chemopreventive agent in patients with familial adenomatous polyposis. *Clin Cancer Res.* 2000;6:78-89.
15. DiSario JA, Ogara MM, Szabo A, Kuwada S, Gray P. Exisulind for duodenal adenomas in persons with Familial Adenomatous Polyposis. *Gastroenterology.* 2005;128:A-567.
16. Niv Y, Fraser GM. Adenocarcinoma in the rectal segment in familial polyposis coli is not prevented by sulindac therapy. *Gastroenterology.* 1994;107:854-7.
17. Oshima M, Dinchuk JE, Kargman SL, Oshima H, Hancock B, Kwong E, et al. Suppression of intestinal polyposis in Apc delta716 knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 (COX-2). *Cell.* 1996;87:803-9.
18. Wallace MH, Lynch PM. The current status of chemoprevention in FAP. *Fam Cancer.* 2006;5:289-94.