

---

# UTILIDAD DEL ACIDO ACETIL SALICILICO EN LA PREVENCION DEL CANCER DE COLON: REVISION

---

Arnaldo Rubén Graciani, Claudio Esteban López, Silvana Vanesa Suarez  
Dr. Cabrera, Alejandro Daniel

## RESUMEN

El cáncer colorectal es la tercera causa de muerte por cáncer. Son factores de riesgo la enfermedad inflamatoria intestinal, la poliposis adenomatosa familiar y el cáncer colorectal hereditario no polipósico. Las ciclooxigenasas catalizan la síntesis de prostaglandinas. Existen dos isoenzimas: COX-1 y COX-2. La COX-2 es inducible y aumenta con la inflamación y algunos cánceres. La COX2 esta elevada en mas del 90% de los carcinomas de colon esporádicos y en el 40% de los adenomas colónicos.

La actividad preventiva de los AINES se atribuye a su capacidad de bloquear la generación de PGE2, la PG colónica mas abundante, por la COX-2.

Actualmente se estudia la relación del AAS con la prevención del cáncer de colon, basándose en su capacidad de inhibir irreversiblemente la COX, pero sus resultados no son apreciables sino luego de su consumo durante un largo período de tiempo y en dosis adecuadas.

Los inhibidores de COX2 son menos tóxicos y más específicos pero sus costos son elevados, y algunos aun se encuentran en fase experimental.

Es importante la administración de AAS en personas con predisposición, acompañado de un estricto seguimiento para evitar efectos adversos.

**Palabras claves:** ácido acetil salicílico, cáncer de colon, prevención, ciclooxigenasa

## SUMMARY

Colorectal cancer is the third cause of death by cancer. The intestinal inflammatory disease, the familiar adenomatous poliposis and nonpoliposic hereditary colorectal cancer are risk factors. Cyclooxygenase catalyzes the synthesis of prostaglandins. There are isoenzimas: COX-1 and COX-2. The COX-2 is induced and increases with the inflammation and some cancers. The COX-2 this elevated in more than the 90% of the sporadic carcinomas of colon and in 40% of the colonics adenomas. The preventive activity of the AINES is attributed to its capacity to block the generation of PGE2, the colonic more abundant PG, by the COX-2. Actually is being studied the relation of the AAS with the prevention of the colon cancer, being based on its capacity to inhibit the COX irreversibly, but their results are not appreciable but after their consumption during a long period of time and in suitable doses. The COX-2 inhibitors are less toxic and more especific but their costs are elevated, and some even are in experimental phase. The administration of AAS in people with predisposition is important, accompanied by a strict pursuit to avoid adverse effects.

**Key words:** acetil salicylic acid, colon cancer, prevention, cyclooxygenase

## INTRODUCCION

El cáncer colorectal es la tercera causa de muerte por cáncer documentada, tanto en varones como en mujeres. Aunque sus causas específicas no son conocidas, factores nutricionales y ambientales han sido asociados con el desarrollo de cáncer de colon. Algunos de estos factores de riesgo son el tabaquismo, consumo de alcohol, dietas ricas en carnes procesadas, pobres en frutas y vegetales. <sup>(1)</sup>

Los factores de riesgo mas significativos incluyen, la enfermedad inflamatoria intestinal y los desordenes genéticos como la poliposis adenomatosa familiar y el cáncer colonrectal hereditario no polipósico. <sup>(1)</sup>

Las ciclooxigenasas (COX) catalizan la síntesis de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico. Existen dos enzimas identificadas de ciclooxygenasa, COX-1 y COX-2. <sup>(1)</sup>

Muchos tejidos expresan constitutivamente COX-1, la COX-2 es inducible y sus niveles se ven incrementados con la inflamación y algunos tipos de cáncer. El gen COX2, responde a

la inducción de factores de crecimiento, oncogénesis, carcinógenos y esteroides de formol promotores de tumores, en forma inmediata <sup>(1)</sup>.

Las concentraciones de COX-2 aumentan durante toda la oncogénesis y la expresión promueve la angiogénesis (crecimiento de nuevos vasos sanguíneos) y disminuye la apoptosis (muerte celular programada). Los inhibidores de COX-2 son menos tóxicos y mas específicos, por lo tanto son mas adecuados como agentes quimiopreventivos. <sup>(2)</sup>

La expresión COX-2 y la producción de la prostaglandinas son cruciales para el crecimiento y el desarrollo tumoral. <sup>(3)</sup> El objetivo de esta revisión bibliográfica es presentar información actualizada sobre el mecanismo por el cual el ácido acetil salicílico actúa como agente quimiopreventivo en el cáncer colorectal.

## MATERIALES Y METODOS

La búsqueda de la información se realizó en las bases de datos Cochrane y Medline de las cuales se extrajeron los artículos utilizados en

esta revisión, además fueron revisadas las revistas científicas de BMJ, NEMJ, Cancer Journal Clinic y otras.

## DESARROLLO

El cáncer colorectal es la tercera causa de muerte por cáncer documentada, tanto en varones como en mujeres ocupa el segundo lugar después del cáncer de mama en las mujeres y el tercer lugar después del cáncer de próstata y de pulmón en hombres <sup>(4)</sup>.

Aunque sus causas específicas no son conocidas, factores nutricionales y ambientales han sido asociados con el desarrollo del cáncer de colon. Algunos de estos factores de riesgo son el tabaquismo, consumo de alcohol, dietas ricas en carnes procesadas, pobres en frutas y vegetales <sup>(5)</sup>. Otros factores de importancia son la enfermedad inflamatoria intestinal y los desórdenes genéticos como la poliposis adenomatosa familiar y el cáncer colo-rectal hereditario no polipósico <sup>(5)</sup>.

La historia natural del cáncer colorrectal muestra que más del 90% de los cánceres colorrectales están precedidos por lesiones premalignas (adenomas) y su progresión resulta un proceso en etapas, con alteraciones en genes supresores y oncogenes desarrollados lentamente durante varios años.

La secuencia adenoma-carcinoma se calcula para pólipos de menos de 1cm. en 10 a 15 años, tiempo suficiente para interceder en la misma diagnosticando y tratando lesiones premalignas o detectando tumores en etapa temprana. <sup>(6)</sup>

La ciclooxigenasa (COX) posee dos enzimas identificadas, COX-1 y COX-2., muchos tejidos expresan constitutivamente COX-1; la COX-2 es inducible por citoquinas, factores de crecimiento, mitógenos, carcinógenos y esteres de formol promotores de tumores lo cual sucede en forma inmediata. <sup>(7)</sup>

Sus niveles se ven incrementados con la inflamación y algunos tipos de cáncer. Los análisis de la expresión de la COX-2 muestran que esta elevada en más del 90% de los carcinomas de colon esporádicos y en el 40% de los adenomas colónicos pero no esta elevada en el epitelio colónico normal. <sup>(8)</sup>

Niveles elevados de COX-2, prostaglandinas o ambos se encuentran en adenomas en pacientes con poliposis adenomatosa familiar y en tumores colónicos experimentalmente inducidos en roedores. Cuando los roedores son tratados con AINES que inhiben ambas ciclooxigenasas, el número de adenomas intestinales se reduce en más del 90% y el volumen total de tumores colónicos en más del 52%. Esta reducción en la formación de pólipos, puede beneficiarse con el uso de más de un inhibidor

selectivo de la COX-2 o mediante la delección del gen de la COX-2. <sup>(8)</sup>

Ambas enzimas, COX 1 y 2 convierten el ácido araquidónico, un ácido graso de 20 carbonos, al precursor de la PG PGH2, del cual diferentes prostaglandina sintetasas generan miembros individuales de series de 2-prostanoides. Estos prostanoides incluyen las PG E2, D2, I2 (protaciclina), F2 alfa, y el eicosanoide TXA2 (tromboxano). <sup>(9)</sup>

La actividad preventiva de la aspirina y los AINES se atribuye a su capacidad de bloquear la generación de PGE2, la PG colónica mas abundante, por la COX-2. En seleccionadas líneas celulares de cáncer de colon que responden a PGE2, la adición de PGE2 incrementa el crecimiento, migración e invasividad de las células y también incrementa su resistencia a las apoptosis y la secreción de moléculas pro angiogénicas <sup>(9)</sup>

La señalización de la PGE" se inicia por la unión a los receptores de PG unidos a proteínas EP1, EP2, EP3 o EP4. EP2 tienen un rol en la promoción de la neoplasia colónica: la estimulación de EP2 por PGE2 activa la actividad quinasa del oncogen de la fosfatidilinositolquinasa y la actividad del factor de transcripción de la beta catenina <sup>(9)</sup>

La expresión COX-2 y la producción de prostaglandinas son cruciales para el crecimiento y desarrollo tumoral. Sus concentraciones aumentan durante toda la oncogénesis y la expresión promueve la angiogénesis (crecimiento de nuevos vasos sanguíneos) y disminuye la apoptosis (muerte celular programada). <sup>(9)</sup>

Esto demuestra que la aspirina específicamente previene el subgrupo de canceres de colon en los cuales la COX-2 es mas elevada. <sup>(9)</sup>

La prevención del cáncer de colon apunta hoy en día a la utilización de agentes antiinflamatorios no esteroides (AINES). Los AINES representan uno de los grupos de medicamentos mas ampliamente utilizados en todo el mundo, tanto por la prescripción médica como por la automedicación. <sup>(10)</sup>

Producen inhibición de la síntesis de prostaglandinas (PGs), las cuales se sintetizan en todos los órganos de la economía y participan en la regulación de diferentes funciones: protección de la mucosa gástrica, regulación del flujo sanguíneo a algunos órganos (riñón, conducto arterioso), contracción uterina, agregación y antiagregación plaquetaria como así también en otros procesos fisiopatológicos de inflamación, dolor y fiebre. La COX-1 es necesaria para la síntesis de PGs homeostáticas en el tubo digestivo, riñón y plaquetas y la COX-2 es responsable de las PGs que intervienen en la inflamación y dolor (PGs E2, PGs I2.). <sup>(11)</sup>

El mecanismo por el cual los AINEs inhiben la génesis del cáncer colorectal no es bien conocido. En modelos animales, los cultivos celulares y en seres humanos estas drogas reducen las concentraciones de prostaglandinas inhibiendo COX que es el primer paso en la biosíntesis de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico. La interferencia con la síntesis de prostaglandinas puede prevenir el cáncer, inhibiendo la proliferación celular, estimulando el sistema inmune, o bloqueando la síntesis de los promotores tumorales.<sup>(11)</sup>

Mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, los AINEs pueden reducir la actividad de la ornitina descarboxilasa y así enlentecer el crecimiento del tumor y su actividad metabólica.<sup>(12)</sup>

El ácido Acetil Salicílico (AAS), la aspirina acetila a la COX, inhibiéndola en forma irreversible, a diferencia de otros AINES que la inhiben reversiblemente por competición con el AA.<sup>(13)</sup>

El uso a largo plazo, regular de la aspirina fue asociado a una reducción significativa en el riesgo del cáncer colorectal la reducción más grande del riesgo fue observado en las dosis acumulativas por semana y una ventaja notable no fue evidente hasta que su uso fue sostenido por al menos 10 años.<sup>(13)</sup>

Si bien 81mg diarios de aspirina pueden ser suficientes para inhibir las prostaglandinas colónicas, son necesarias dosis más altas para inhibir la isoenzima COX-2, responsable de la neoplasia colorectal. Según datos experimentales la aspirina puede también actuar a través de mecanismos que no involucran a la COX los cuales se maximizan a dosis más altas.<sup>(14)</sup>

El uso regular de aspirina (2 tabletas por semana) parecería reducir el riesgo de cáncer colorectal que sobreexpresa COX-2 pero no el riesgo de cáncer colorectal con expresión débil o ausente de la COX-2.<sup>(15)</sup>

Observaciones recientes sugieren que la aspirina y otros aines, suplementos de folato y calcio, y la terapia de reemplazo hormonal posmenopáusica (estrógenos) tienen un efecto quimiopreventivo.<sup>(15)</sup>

La quimioprevisión no puede reemplazar a los test periódicos de sangre oculta en materia fecal y el screening endoscópico, es conocido que modificaciones en los factores de riesgo resultan en reducción en el consumo de carnes rojas, ejercicio apropiado, cese del tabaquismo y control de peso.<sup>(16)</sup>

Cualquier beneficio protector debe ser evaluado respecto a los potenciales efectos adversos en la ingestión a largo plazo de cualquier agente quimiopreventivo, incluyendo la irritación gástrica, y la disfunción plaquetaria asociada con aspirina y otros aines, los cuales se producen por inhibición de la COX-1. Los COX-

2 inhibidores, como el celecoxib y rofecoxib, han sido evaluados en pacientes con poliposis adenomatosa familiar y están siendo ahora estudiados en pacientes con historia de pólipos esporádicos.<sup>(17, 18)</sup>

## CONCLUSION

El cáncer de colon es una neoplasia con una importante morbimortalidad, sus factores predisponentes son comunes a nuestra sociedad, razón por la cual son estudiadas en la quimioprevisión diversas drogas como el ácido acetil salicílico y otros AINES.

El AAS es una droga utilizada para la prevención y tratamiento de múltiples patologías. Actualmente se estudia su relación con la prevención del cáncer de colon, basándose en su capacidad de inhibir la COX de manera irreversible; especial importancia merece la COX-2, la cual se encuentra sobreelevada en esta neoplasia, evitándose así la producción de PGs implicadas en la carcinogénesis.

La COX-2 se encuentra elevada en el 40 % de los adenomas colónicos, no así en el epitelio colónico normal; además junto a las PGs se ven aumentadas en la poliposis adenomatosa familiar. En este punto adquiere importancia el AAS, pero sus resultados son apreciables luego de haber consumido el mismo durante un largo período de tiempo y en dosis adecuadas. Su demanda en el mercado es importante, siendo unas de los fármacos de mayor accesibilidad, en nuestro país; cuyos costos varían desde \$1 hasta \$49.

La importancia de la prevención del cáncer de colon radica en la inhibición de la COX-2, otros AINES podrían ser utilizados, con acción específica sobre esta enzima, como lo son los inhibidores selectivos de la COX-2. Los inhibidores de COX-2 son menos tóxicos debido a su menor incidencia de efectos adversos y más específicos, por lo tanto son más adecuados como agentes quimiopreventivos. La disponibilidad de los inhibidores de COX-2 es reducida comparada con el AAS, presentan costos elevados, y algunos aun se encuentran en fase experimental. Sin embargo el AAS los aventaja por su acción irreversible sobre la COX. Sería adecuada la administración de AAS en personas que presentan predisposición a dicha neoplasia, acompañado de un estricto seguimiento a fin de evitar los efectos adversos, mientras esperamos el desarrollo de drogas seguras, con acción prolongada, y accesibles económicamente.

## BIBLIOGRAFIA

1. Farreras Valentí P, Rozman C. Medicina Interna. 15a ed. Madrid: Editorial Elsevier, 2004: vol 1: 235-240
2. Rugo HS. Cancer. En: Mcphee SJ, Papadakis MA, Tierney LM. Diagnóstico Clínico y Tratamiento. 39 ed. México: El Manual Moderno; 2005: 1552-1554.

3. Boyce WH. Tumores del colon. En: Sleisenge MH. Enfermedades Gastrointestinales, fisiología, diagnóstico y tratamiento. 5ta ed. Philadelphia PA: Editorial Médica Panamericana; 1994:410-427
4. Ferraina P, Oría A. Cirugía de Michans 5º Edición. Bs. As. El ateneo. 2001: 843-858.
5. Goyal RK. Common diseases of the colon and anorectum. En: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, ed. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th Edition. New York: McGraw-Hill; 2005 vol 1: 1795-1807.
6. Academia Nacional de Medicina - Ministerio de Salud de la Nación. Guía de Recomendación para la Prevención del Cáncer Colorrectal Consenso 2004. Argentina: Ministerio de Salud de la Nación; [en línea] 2004 [fecha de acceso 25 de abril de 2007]; URL disponible en: <http://www.acosur.com.ar/archivos/Cancer/consenso2004CCR.pdf>
7. Tsao AS, Kim ES, Ki Hong W. Chemoprevention of Cancer. CA Cancer J Clin [en línea] 2004 [fecha de acceso 25 de abril de 2007]; vol 54:150-180. URL disponible en: <http://caonline.amcancersoc.org/cgi/content/full/54/3/150>
8. Sporn MB, Nanjoo B. Chemoprevention of cancer. Carcinogenesis [en línea] 2007 [fecha de acceso 24 de mayo de 2007]; vol 21: 525-530. URL disponible en: <http://carcin.oxfordjournals.org/cgi/reprint/21/3/525.pdf>
9. Markowitz SD. Aspirin and colon cancer targeting prevention? . NEJM [en línea] 2007 [fecha de acceso 29 de mayo de 2007]; vol 356: 2195-2198. URL disponible en: <http://content.nejm.org/cgi/reprint/356/21/2195-a.pdf>.
10. Confederación Médica de la República Argentina. Formulario Terapéutico Nacional 10ma. Edición 2005. Analgésicos no opioides corticoesteroides y antiirreumáticos. Buenos Aires: Confederación Médica de la República Argentina; 2005
11. Valsecia ME, Malgor LA. Analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios no esteroides (AINEs). En Valsecia ME, Malgor LA. Farmacología médica. Corrientes: Donato / Farm: vol 4: 115-116.
12. Hill AP. Aspirin and colorectal cancer. BMJ [en línea] 1993 [fecha de acceso 23 de mayo de 2007]; vol 307:278-280. URL disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?tool=pmcentrez&artid=1678580&blobtype=pdf>
13. Flower R. What are all the things that aspirin does? BMJ [en línea] 2003 [fecha de acceso 28 de mayo de 2007]; vol 327: 572-573. URL disponible en: <http://www.bmj.com/cgi/content/full/327/7415/572>
14. Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA. Long-term Use of Aspirin and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Risk of Colorectal . NHI [en línea] 2005 [fecha de acceso 26 de mayo de 2007]; vol 294: 914-923. URL disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?tool=pmcentrez&artid=1550973&blobtype=pdf>
15. Elwood P, Morgan G, Brown G, Pickering J. Aspirin for everyone older than 50?. BMJ [en línea] 2005 [fecha de acceso 27 de octubre de 2007]; vol 330:1440-1443. URL disponible en: <http://www.bmj.com/cgi/reprint/330/7505/1440.pdf>
16. Andrew T, Chan MP, Shuji O. Aspirin and the Risk of Colorectal Cancer in Relation to the Expression of COX-2. NEJM [en línea] 2007 [fecha de acceso 30 de mayo de 2007]; vol 356: 2131-2142. URL disponible en: <http://content.nejm.org/cgi/reprint/356/21/2131.pdf>
17. Jones R. Efficacy and safety of COX 2 inhibitors. BMJ [en línea] 2002 [fecha de acceso 27 de octubre de 2007] ; 325:607-608 URL disponible en: <http://www.bmj.com/cgi/reprint/325/7365/607.pdf>
18. Pasi AJ, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. NEJM [en línea] 2000 [fecha de acceso 30 de mayo de 2007]; vol 342: 1960-1968. URL disponible en: <http://content.nejm.org/cgi/reprint/342/26/1960.pdf>