

¿Es útil la aspirina para prevenir el cáncer de colon?

Sergio Daniel SANCHEZ ROJAS

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

Varios estudios apoyan el uso diario de aspirina para ayudar a prevenir la muerte por cáncer. Se han postulado diversos mecanismos, que forman parte de la cascada de señalización derivada de la acción de las prostaglandinas, inhibición del Inositol Kinasa 3 (PI3K), entre otros. Estos factores podrían intervenir tanto en el desarrollo del cáncer como en su propagación a distancia. Sin embargo, aún quedan dudas sobre la magnitud del beneficio potencial.

Un análisis publicado en *Lancet* en marzo de 2012, que combinó los resultados de 51 ensayos clínicos, con un total de 77.549 pacientes en los que se utilizaba aspirina diariamente para la prevención de eventos vasculares, con dosis de aspirina variables mayores o menores de 300 mg al día, encontró una reducción estimada del 37% en la mortalidad por cáncer entre los pacientes que usaron aspirina durante 5 años o más, (riesgo relativo de 0.63, IC95% = 0.49-0.82), y una reducción significativa en la incidencia de cáncer (324 vs 421 casos; OR 0.76, IC95% = 0.66-0.88, $p=0.0003$). El tamaño de este análisis combinado era limitado, y dos ensayos aleatorizados de gran tamaño de aspirina cada tercer día no encontraron ningún efecto sobre la mortalidad por cáncer en general. El efecto de la aspirina en la prevención del cáncer y la mortalidad producida por éste parecía ser reducido en mujeres y no ser significativo en los tratamientos menores de 3 años.

Para aclarar qué dosis diaria de aspirina y durante cuánto tiempo podría reducir el riesgo de cáncer mortal, Jacobs et al, de la Sociedad Americana del Cáncer, analizaron datos de 100.139 participantes que no tenían cáncer al inicio del estudio, predominantemente de edad avanzada en el Cancer Prevention Study

II Nutrition Cohort que informaron el uso de aspirina en sus cuestionarios. Los participantes fueron seguidos hasta por 11 años. Los investigadores encontraron que el uso diario de aspirina se asoció con una mortalidad por cáncer ligeramente menor, a pesar de su uso diario, con un riesgo relativo de 0.92 (IC95% = 0.85-1.01), cuando se usó durante un período menor a 5 años, y un riesgo relativo de 0.92, (IC95% = 0.83-1.02) cuando se utilizó durante un período mayor a 5 años. Estas asociaciones fueron ligeramente mayores cuando se utilizó la información actualizada de los cuestionarios de seguimiento, con un RR de 0.84 (IC95% = 0.76-0.94) para un uso menor de 5 años, y un RR de 0.84 (IC95% = 0.75-0.95) para un uso mayor de 5 años. Estos resultados apoyan los encontrados en el estudio realizado anteriormente, aunque en una proporción menor. Los autores esperan que con estos y otros resultados se realicen estudios que observen muy cuidadosamente el uso diario de aspirina durante largos períodos de tiempo para entender con mayor claridad sus efectos sobre diversos tipos específicos de cáncer.

La reducción en la mortalidad por cáncer en general fue determinada por una disminución de aproximadamente el 40% de los cánceres del tracto gastrointestinal (esófago, estómago, y colorrectal) y una disminución de aproximadamente el 12% de los cánceres fuera del tracto gastrointestinal.

A pesar de que esta asociación entre el uso de la aspirina y la disminución de cáncer es alentadora, todavía es prematuro recomendar que la gente comience a tomar aspirina específicamente para prevenir el cáncer. Se deben tener en cuenta los riesgos que conlleva un uso diario de aspirina, aún a bajas dosis,

como sangrado gastrointestinal grave. Se debe hacer un balance entre los riesgos y los beneficios en cada paciente de manera individual, sobre todo cuando los beneficios son a largo plazo mientras que los riesgos no.

Referencias:

1. 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 randomised controlled trials. *Lancet* 2012; 379:1591-601.
 2. Liao X, Lochhead P, Nishihara R, et al. Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival. *N Engl J Med* 2012; 317:1596-606.
 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. Jacobs EC, Newton CC, Gapstur SM, Thun MJ. Daily aspirin use and cancer mortality in a large US cohort. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 1208-17.
- *Adaptado de Medscape Medical News, 10 de agosto de 2012*

Medicamentos genéricos versus medicamentos de marca: ¿pueden los pacientes verse afectados?

ISABEL MORENO ARZA

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

Clínicos y pacientes a menudo cuestionan la relativa seguridad y eficacia de los medicamentos genéricos frente a los productos farmacéuticos de marca. En los EE.UU. La Food and Drug Administration (FDA) y en Europa, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprueban un sustituto genérico si ha demostrado ser "idéntico o bioequivalente a un medicamento de marca en cuanto a presentación farmacéutica, seguridad, dosis, vía de administración, calidad, características de funcionamiento, e intención de uso" [1, 2]. Un fármaco es considerado bioequivalente si exhibe propiedades de biodisponibilidad (velocidad y grado de absorción) similares a las del producto con el que se compara [2, 3]. Las agencias reguladoras requieren que estas propiedades, en el fármaco genérico y en el de marca, estén comprendidas entre el 80% y 125% para un intervalo de confianza del 90% [2, 3, 4].

La FDA proporciona un sistema de codificación, llamado el Libro Naranja (Orange Book), para ayudar a los médicos a identificar (a efectos de sustitución) la equivalencia terapéutica de un producto, la cual es considerada como tal cuando

ésta es farmacéuticamente equivalente y cumple con la misma seguridad y mismos parámetros de eficacia [2,3]. Los productos farmacéuticos que la FDA considera terapéuticamente equivalentes reciben una calificación A (seguido de una letra que indica la forma de presentación); por el contrario, la clasificación B (seguido de una letra que indica la forma de presentación), determina que el fármaco no ha demostrado su equivalencia terapéutica. Sin embargo, también es importante tener en cuenta que los productos genéricos sólo se comparan con los productos de marca y no con genéricos de otros fabricantes.

Los medicamentos que presentan un estrecho índice terapéutico, tal como la levotiroxina y la warfarina, son de mayor preocupación, a pesar de que la FDA apruebe la equivalencia terapéutica entre la marca y los productos genéricos. En el caso de la tiroxina, existen varias formulaciones de tiroxina sintética (T4) y su bioequivalencia ha sido cuestionada. Así un estudio demostró que varias fórmulas genéricas eran equivalentes cuando se compararon con el producto de marca [5]. Sin embargo, cuando en 2004 la FDA aprobó la sustitución por genéricos de la levotiroxina,

varias organizaciones publicaron una declaración conjunta en la que recomendaban que los pacientes continuaran tomando la marca prescrita inicialmente, ya que los métodos utilizados para determinar la bioequivalencia no tuvieron en cuenta los niveles de T4 endógena [6]. Además, recomendaron que para los casos en los que los cambios de formulación estuvieran justificados, debería medirse a las 6 semanas de tratamiento la hormona estimulante tiroidea (TSH) en suero, teniendo en cuenta que incluso los más pequeños cambios en los niveles de TSH pueden causar efectos adversos [6].

Otro medicamento genérico de estrecho índice terapéutico cuya bioequivalencia se ha analizado es la warfarina. Un meta-análisis de 47 publicaciones revisadas por pares encontró que, de los estudios que compararon la warfarina genérica con su producto de marca, los resultados clínicos como el índice internacional normalizado (INR), los ajustes de dosis y los efectos adversos fueron similares [7]. Sin embargo, un análisis retrospectivo descubrió que el intercambio entre distintas formulaciones parecía estar asociado con un mayor riesgo de eventos trombóticos o de sangrado, en pacientes que usan la warfarina como tratamiento de la fibrilación auricular. Las limitaciones inherentes del análisis retrospectivo, incluyendo la exclusión del uso concomitante de medicamentos, ausencia de medidas de adherencia, y la frecuencia estandarizada de monitorización, pueden limitar la interpretación de los resultados positivos de este estudio [8]. Sin embargo, al considerar el cambio de un producto de marca a un genérico bioequivalente, o de un genérico a otro, se recomienda monitorizar cuidadosamente el INR de pacientes de alto riesgo.

Las agencias reguladoras determinan la equivalencia terapéutica de los genéricos, y muchos se consideran sustituibles por las versiones de marca. Sin embargo, es razonable tomar con precaución el cambio de productos farmacéuticos de estrecho índice terapéutico, particularmente cuando en la literatura se sugiere la modificación de los resultados clínicos, como en el caso de la levotiroxina y la warfarina. En el caso de la EMA se ha intentado tomar conciencia de este problema y se han endurecido las condiciones para las que estos fármacos demuestran ser bioequivalentes (se requiere una disminución del rango de aceptación de bioequivalencia del 80-125% al 90-111,11% para el intervalo de confianza del 90%) [2].

Esta consulta ha sido adaptada de Medscape Pharmacists, publicada el 30 de abril de 2012. Respuesta de Jenny A. Van Amburgh PharmD. Decana Auxiliar de Asuntos Académicos y Profesor Clínico Asociado de la Facultad de Farmacia de la Universidad del Noreste, Director del Equipo de Farmacia Clínica y Director del Programa de Residencia, Harbor Health Services, Inc., Boston, Massachusetts.

Referencias

1. US Food and Drug Administration. Drugs. Generic drugs: questions and answers. <http://www.fda.gov/drugs/resourcesforyou/consumers/questionsanswers/ucm100100.htm> Accessed March 29, 2012.
2. EMA (European Medicines Agency). CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use). Guideline on the investigation of bioequivalence. London, 20 January 2010. Doc. Ref.: CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1
3. US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Office of Pharmaceutical Science. Office of Generic Drugs. Approved Drug Products With Therapeutic Equivalence Evaluations. 32nd ed. 2012. <http://www.fda.gov/cder/orange/obannual.pdf> Accessed March 29, 2012.
4. Williams RL. Therapeutic equivalence of generic drugs -- response to National Association of Boards of Pharmacy. April 16, 2007. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDAGenerics/ucm073224.htm> Accessed March 29, 2012.
5. Dong BJ, Hauck WW, Gambertoglio JG, et al. Bioequivalence of generic and brand-name levothyroxine products in the treatment of hypothyroidism. *JAMA*. 1997; 277: 1205-13.
6. American Thyroid Association, Endocrine Society, American Association of Clinical Endocrinologists. Joint statement on the US Food and Drug Administration's decision regarding bioequivalence of levothyroxine sodium. *Thyroid*. 2004; 14: 486.
7. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 2514-26.
8. Ghate SR, Biskupiak JE, Ye X, et al. Hemorrhagic and thrombotic events associated with generic substitution of warfarin in patients with atrial fibrillation: a retrospective analysis. *Ann Pharmacother*. 2011; 45: 701-12.
9. Henderson JD, Esham RH. Generic substitution: issues for problematic drugs. *South Med J* 2001; 8. 94:16-21.