



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“EL USO DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO Y REDUCCIÓN
DEL RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL”**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

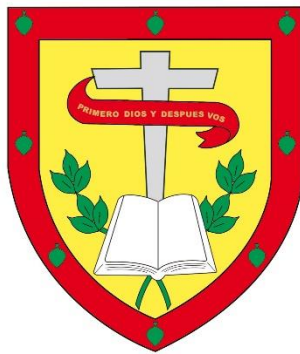
AUTOR: JAVIER BLADIMIR CÓRDOVA UNUZUNGO

DIRECTOR: DRA. CLAUDIA GABRIELA CLAVIJO ROSALES

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“EL USO DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO Y REDUCCIÓN
DEL RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: JAVIER BLADIMIR CÓRDOVA UNUZUNGO

DIRECTOR: DRA. CLAUDIA GABRIELA CLAVIJO ROSALES

CUENCA – ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Javier Bladimir Córdova Unuzungo portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0706990280. Declaro ser el autor de la obra: “**El uso de ácido acetilsalicílico y reducción del riesgo de cáncer colorrectal**”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 26 de Junio de 2024

F: 

Javier Bladimir Córdova Unuzungo

C.I. 0706990280

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "EL USO DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO Y REDUCCIÓN DEL RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL" realizado por CÓRDOVA UNUZUNGO, JAVIER BLADIMIR con documento de identidad No. 0706990280, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 26 de Junio de 2024



F:
Dra. Claudia Gabriela Clavijo Rosales
DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

A mi abuela materna, gracias por confiar en mí, orientarme y apoyarme durante toda mi vida a conseguir mis sueños, este gran logro le pertenece.

A mi padre y madre, por su amor y el esfuerzo que hicieron para que este sueño se cristalice, gracias por su guía y los valores que me inculcaron, esto me ha permitido avanzar y ser un ciudadano de bien.

A mis hermanas y hermanos que siempre estuvieron apoyándome, confiando en mí, les agradezco infinitamente por ser el motor de mi vida, gracias a ellos parte de este logro se hizo posible.

Javier Córdova

AGRADECIMIENTO

Agradezco primeramente a Dios por estar conmigo en cada paso de mi vida, por no dejarme desfallecer antes las adversidades que se han presentado, por su infinito amor que ha colmado de bendiciones a mi familia.

Deseo expresar mi más profundo agradecimiento a mi familia quienes con su amor y comprensión lograron ayudarme a terminar mi carrera, agradezco especialmente a estas personas que amo mucho: Irene Pesántez, Javier Córdova, Mariela Unuzungo, Irene Córdova, Jeampierre Córdova, Javier Córdova y Mariela Córdova.

Finalmente, debo agradecer a cada uno de mis maestros, quienes a lo largo de mi vida universitaria sembraron una semilla de conocimiento y ética en mi formación profesional. De manera muy especial, extendo mi sincero agradecimiento, a la doctora Claudia Clavijo, quien con su gran profesionalismo y sobre todo calidad humana, supo guiar pulcramente este trabajo de titulación.

Javier Córdova

RESUMEN

Antecedentes: el cáncer colorrectal (CCR), es una de las neoplasias malignas más comunes y letales en países occidentales. Sus altas tasas de incidencia y mortalidad, requieren medidas emergentes de prevención y detección. En este contexto, la dualidad de un estilo de vida saludable y la quimioprevención, son los puntales básicos en la reducción de las tasas de incidencia del CCR, específicamente el uso de aspirina, puede inferir en la progresión de una mucosa colónica normal a un adenocarcinoma.

Metodología: observacional, revisión bibliográfica. Se analizaron 22 artículos registrados en bases de datos electrónicas, en idioma inglés y español. En la búsqueda de estudios de acuerdo a los criterios de elegibilidad se aplicaron palabras clave en inglés y español, además de buscadores booleanos. La información se recolectó en función a la Guía Prisma y su estrategia PICO. Los datos fueron registrados en tablas personalizadas.

Resultados: la mayoría de estudios consultados sustentan el efecto protector de la aspirina no solo en la prevención de cáncer CCR, sino además en el tratamiento de esta neoplasia, así como su recurrencia. Por su parte, estudios in vitro y en ratas, han sustentado la utilidad de la aspirina en combinación con otros compuestos como el cisplatino y gama tocoferol.

Conclusiones: la aspirina ha demostrado utilidad en la quimioprevención del CCR, pero también se ha comprobado un efecto protector tanto en el tratamiento como en la recurrencia del CCR ya diagnosticado.

Palabras clave: Ácido Acetilsalicílico, aspirina, cáncer de colon, cáncer de recto, quimioprevención

ABSTRACT

Background: Colorectal cancer (CRC) is one of the most common and lethal malignancies in Western countries. Its high incidence and mortality rates require emerging prevention and detection measures. In this context, the duality of a healthy lifestyle and chemoprevention are the fundamental pillars of reducing CRC incidence rates. Specifically, aspirin can infer the progression of normal colonic mucosa to adenocarcinoma.

Methodology: Observational literature review. Twenty-one articles registered in electronic databases in English and Spanish were analyzed. In the search for studies according to the eligibility criteria, keywords in English and Spanish were applied, along with Boolean search operators. Information was collected following the PRISMA guidelines and its PICO strategy. Data were recorded in customized tables.

Results: Most of the studies consulted support the protective effect of aspirin not only in preventing CRC cancer but also in treating this neoplasm and its recurrence. On the other hand, in vitro and rat studies have supported the usefulness of aspirin in combination with other compounds such as cisplatin and gamma-tocopherol.

Conclusions: Aspirin has proven helpful in the chemoprevention of CRC and has also shown a protective effect in the treatment and recurrence of already diagnosed CRC.

Keywords: acetylsalicylic acid, aspirin, colon cancer, rectal cancer, chemoprevention.

ÍNDICE

RESUMEN	7
ABSTRACT	8
CAPITULO I	11
1.1. INTRODUCCIÓN	11
1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
CAPITULO II	14
2. MARCO TEÓRICO	14
2.1. Definición.....	14
2.2. Factores de riesgo.....	14
2.3. Diagnóstico	14
2.4. Clasificación histológica	16
2.5. Estatificación.....	16
2.6. Tratamiento	17
2.7. Quimio prevención de la aspirina sobre el CCR [21].....	18
CAPITULO III	22
3. OBJETIVOS	22
3.1. Objetivo general	22
3.2. Objetivos específicos.....	22
CAPITULO IV	23
4. MARCO METODOLÓGICO	23
4.1. Diseño de estudio: revisión bibliográfica narrativa, donde determinó el papel de la aspirina riesgo de cáncer colorrectal.	23
4.2. Criterios de elegibilidad	23
4.3. Criterios de exclusión.....	23
4.4. Estrategia de búsqueda	23
4.5. Selección de estudios	23
4.6. Proceso de extracción de la información.....	24
4.7. Síntesis de resultados	24
4.8. Fuentes de financiamiento.....	24
4.9. Conflictos de interés.....	24
CAPITULO V	25
5. RESULTADOS	25
5.1. Uso de aspirina en quimioprevención e incidencia de CCR	25

- 5.2. Efecto de la aspirina en la incidencia, recurrencia, supervivencia y mortalidad del
CCR 28

CAPITULO VI.....	33
6. DISCUSIÓN.....	33
CAPITULO VII.....	36
7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	36
7.1. Conclusiones	36
7.2. Recomendaciones.....	36
CAPITULO VIII	37
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37

CAPITULO I

1.1. INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer tipo de cáncer más común a nivel mundial, representa alrededor del 10% de todos los tipos de cáncer, siendo la segunda causa de muerte atribuida a esta enfermedad en todo el mundo [1]. Afecta de manera predominantemente a personas mayores de 50 años [2].

Varios son los factores relacionados con el CCR tales como: los estilos de vida, la alta ingesta de carnes procesadas, un nulo o deficiente consumo de frutas y verduras, así como la obesidad, el sedentarismo, tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol, la predisposición genética, entre otros [3–13].

Generalmente, el diagnóstico de CCR se realiza en etapas avanzadas de la enfermedad, cuando las opciones de tratamiento son limitadas o paliativas. Por ello, dada la incidencia y el impacto de este tipo de cáncer, la aplicación de medidas preventivas, pueden a largo plazo reducir su frecuencia y/o morbimortalidad [1].

Los adenomas colorrectales son los precursores de la mayoría de CCR, por lo que constituyen un pilar fundamental en la quimioprevención o quimioprotección, términos que hacen referencia al uso de agentes químicos naturales o sintéticos que reviertan, supriman o retrasen el proceso de carcinogénesis. Este método es particularmente útil en el manejo de pacientes que por su susceptibilidad genética tienen alto riesgo de desarrollar neoplasias [14].

Los mecanismos subyacentes a la quimioprevención del cáncer colorrectal con aspirina aún no están claros, pues los estudios experimentales o ensayos clínicos controlados sobre esta problemática se han visto limitados debido a la incapacidad de los modelos preclínicos para recapitular el epitelio del colon normal humano o la heterogeneidad celular presente en las biopsias de mucosas. Para superar algunos de estos obstáculos, en la actualidad se ha optado por realizar investigaciones in vitro o en ratas, de manera que se puedan revelar redes transcripcionales relevantes y la efectividad de la quimioprevención con aspirina [15–19]. No obstante, se ha propuesto que la aspirina reduce la inflamación y por ende la génesis del tumor colorrectal a través de varios

mecanismos [18], por un lado ejerce un efecto directo en las células tumorales o en su microambiente, o a través de su actividad antiinflamatoria y su efecto sobre la modulación de la función plaquetaria [20,21].

En función a lo expuesto, esta investigación plantea poner en evidencia la efectividad del ácido salicílico en la reducción del riesgo de cáncer colorrectal.

1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En 2020, hubo más de 1,9 millones de casos incidentes de CCR, y representó el 11% de todos los diagnósticos de cáncer. Se estima que para el año 2035, el número total de muertes por cáncer de recto y colon aumentará un 60% y un 71,5%, respectivamente [22].

Existe una amplia variación geográfica en la incidencia y mortalidad de CCR, evidenciándose una mayor prevalencia en países con medios y altos recursos económicos, atribuido a su estilo de vida occidental, pues el progreso de la civilización y el desarrollo económico, además de mejorar las condiciones socioeconómicas, también provoca un cambio en los patrones alimentarios, lo que se conoce como occidentalización del estilo de vida [22]. Esto significa un mayor consumo de grasas animales, carnes procesadas, cereales refinados o dulces, un bajo aporte de fibras dietéticas, frutas, verduras y poca actividad física, además del consumo de tabaco, alcohol, la obesidad, además de la predisposición genética [3–13].

Esta neoplasia es la segunda causa más común de muerte por cáncer y se estima que es responsable de casi 935.000 fallecimientos por cáncer. Entre los 0 y los 74 años, el riesgo acumulado de morir por cáncer de colon es del 0,65% en los hombres y del 0,45% entre las mujeres. La tasa de mortalidad estandarizada por edad a nivel mundial por 100.000 personas con CCR en ambos sexos es de 8,9. No obstante, en los últimos años, la carga mundial del CCR aumentará en un 60%, hasta alcanzar más de 2,2 millones de nuevos casos y 1,1 millones de muertes en 2030. La tasa de supervivencia a cinco años es del 90 % para los cánceres colorrectales diagnosticados en una etapa temprana, en comparación con el 13 por ciento para los detectados tardíamente [23,24].

El tiempo de desarrollo del CCR suele durar de varios a varios años; por lo tanto, es muy importante diagnosticarlo tempranamente, a partir de exámenes de seguimiento, no obstante, la piedra angular en este tipo de neoplasia es la prevención, la cual implica un

estilo de vida saludable y la quimio prevención [25,26]. En este contexto, la aspirina se considera el agente más establecido para la quimio prevención oral del CCR [27], que puede inferir con la progresión de una mucosa colónica normal a un adenocarcinoma, enfoque prioritario sobre todo en personas que presentan predisposición genética, pero su uso se extiende a la población general [28].

Tomando en consideración la problemática del CCR en la carga de morbimortalidad general, se ha planteado esta investigación sobre el uso de aspirina como agente quimiopreventivo del CCR, formulándose la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la eficacia de la aspirina o ácido acetilsalicílico en la reducción del riesgo de cáncer colorrectal?

CAPITULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Definición

El cáncer colorrectal (CCR) es una enfermedad neoplásica originaria de la mucosa del colon y recto, entre la válvula ileocecal y el ano, se caracteriza por una lenta evolución, es decir, en su fase inicial es asintomática y en estadios avanzados se presenta sintomatología, ocasionando obstrucción intestinal, sangrado digestivo o peritonitis [29].

2.2. Factores de riesgo

La edad mayor a 50 años, los antecedentes familiares y su relación genética como el Síndrome de Lynch y la poliposis adenomatosa familiar, el historial personal de pólipos, el estilo de vida, por ejemplo los hábitos no saludables, como una dieta rica en carnes procesadas bajo consumo de frutas, verduras y hortalizas, así como los comportamientos sedentarios, la obesidad y los hábitos tóxicos como el tabaquismo y el consumo de alcohol [30].

2.3. Diagnóstico

- Clínico: aparición de sangrado rectal, dolor y sensación de masa abdominal, cambios en el hábito intestinal, pérdida de peso inexplicable y anemia por deficiencia de hierro, cansancio y falta de energía, y otros síntomas no específicos del sitio de la neoplasia, como pérdida inexplicable del apetito y trombosis venosa profunda [31]
- Laboratorio: los marcadores tumorales son ampliamente utilizados ante la sospecha de esta patología oncológica, siendo el antígeno carcinoembrionario (CEA) el más popular, debido a que es producido por las células columnares y caliciformes en el colon, tiene una vida media entre 3 a 11 días, y posee una elevada especificidad y baja sensibilidad en condición de recurrencia. Por su parte, el CEA monoclonal (CEAm) puede relacionarse con una amplia variedad de adenocarcinomas por lo que su uso suele ser de forma conjunta con la clínica, imagenología y colonoscopia [32].

Otro estudio empleado en el diagnóstico de CCR es la sangre oculta en heces (FOBT) a fin de identificar la presencia de hemoglobina en las deposiciones. La FOBT basada en guayacol, cuyo compuesto se basa en la detección de hemoglobina a partir de su actividad peroxidasa y se caracteriza por una baja sensibilidad para estadios avanzados de CCR. EL FOBT inmunológico (FIT) emplea anticuerpos a fin de mejorar la sensibilidad e interpretación de los datos, es el test recomendado en los programas de cribado [26].

La metilación del gen SEPT9 es otro método recomendado por la FDA desde el año 2016, indicado en personas de 50 años o más, este gen codifica una proteína llamada septin-9 que participa en una amplia gama de vías biológicas como división de citoplasma, polarización celular, transporte vesicular y reconstrucción de la membrana, debido a que regula el crecimiento de células y previene su división descontrolada; sin embargo, un limitante evidente de este estudio es su falta de sensibilidad frente a adenomas avanzados [26,30].

- Imágenes: la colonoscopia es examen gold estándar para confirmación del diagnóstico de CCR, debido que permite visualizar y biopsiar de forma directa la mucosa del colon y recto a fin de detectar lesiones benignas, adenomas y/o tumores malignos, su sensibilidad es 91% y especificidad es 94%; sin embargo, es un estudio de alta invasividad que puede suponer un riesgo de complicaciones, además de elevados costos y poca adherencia por parte de los pacientes a la realización del estudio [26].

La recto-sigmoidoscopia es un estudio un poco más sencillo, debido a que solo alcanza al colon distal y recto, siendo efectivo en la mayoría de tumores, suele realizarse cada 5 años y tiene una especificidad entre 58 a 75% en lesiones pequeñas y entre 72% a 86% en lesiones avanzadas, mientras que la especificidad es 94% [26,32].

El uso del enema de bario para la detección del CCR es limitado, debido a que se emplea en casos donde la colonoscopia se encuentra contraindicada o no se dispone de algún otro métodos, su sensibilidad y especificidad es 61% y 100% respectivamente [33].

Otros autores también sugieren el uso de la capsula endoscópica, mediante el cual se ingiere una cámara a fin de evaluar alteraciones en el tracto intestinal, la sensibilidad para CCR es 77% y especificidad 59% [33]. La colonografía por tomografía computarizada, puede ser útil en pacientes con CCR obstructivo, además de que permite evaluar la diseminación del cáncer, complicaciones, recurrencia y respuesta al tratamiento empleado [33,34].

2.4. Clasificación histológica

- Pólipos neoplásicos: también llamados adenomas convencionales, son lesiones frecuentes, asintomáticas, cuya prevalencia incrementa con la edad, morfológicamente se definen como proliferaciones clonales displásicas del epitelio colónico, este tipo de lesión puede considerarse in situ si muestra invasión de la mucosa o muscularis de la mucosa [34].
- Adenocarcinoma: tiene su origen en las células mucosas que recubren y lubrican el tracto intestinal, suelen iniciarse gracias a un pólipo y se subdividen en adenocarcinoma mucinoso, el cual produce gran cantidad de moco, favoreciendo a la expansión de las células tumorales y adenocarcinoma de células de anillo de sello, es cual es poco frecuente y su nombre lo recibe gracias a la forma en la que se ve el tumor bajo el microscopio.
- Tumor carcinoide: tiene su origen en las células neuroendocrinas, y representa apenas el 1% de los CCR.
- Linfoma primario colorrectal: el Linfoma no Hodgkin afecta a los linfocitos, suelen ser predominantes en el género masculino.
- Tumor de estroma gastrointestinal: se origina en las células que recubren el tracto intestinal o células intersticiales de cajal, es el tercer subtipo más frecuente de CCR [34].
- Leiomioma de colon: es un subtipo poco frecuente, apenas es el 0,1% de todos los CCR, se origina en las células del musculo liso de la pared intestinal.
- Cáncer colorrectal metastásico: las células tumorales se diseminan a lo largo del colon o el recto mediante el torrente sanguíneo o linfático [34].

2.5. Estadificación

El CCR se clasifica mediante estadios que cuantifican el avance o extensión de la enfermedad, el crecimiento se da en la pared del revestimiento epitelial, que puede originar perforaciones del tubo digestivo a fin de invadir los nódulos linfáticos adyacentes y torrente sanguíneo ocasionando metástasis.

El estadiaje del CCR se realiza mediante el sistema de clasificación TNM (Tumor Nódulo Metástasis), la cual ha sido ampliamente estudiada a nivel internacional, cada letra se relaciona con la magnitud de crecimiento y magnitud del cáncer: tamaño de tumor primario (T), nódulos linfáticos proximales afectados (N) y presencia de metástasis en otros órganos (M) que conjuntamente forman los grupos de estadiaje [23].

Tabla 1: Estadiaje de CCR según AAJ

Estadio agrupado	T	N	M
0	T0	N0	M0
I	T1	N0	M0
I	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4	N0	M0
IIIA	Cualquier T	N1	M0
IIIB	Cualquier T	N2	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Elaborado por: Javier Córdova

Fuente: Sociedad Americana del Cáncer [35]

2.6. Tratamiento

La resección endoscópica, se recomienda para los pacientes con adenomas, y CCR en estadio iniciales y en adultos mayores debido a que la disección de la submucosa se realiza de forma no invasiva en bloque en relación y se asocia con una supervivencia mayor a 5 años [36].

El manejo quirúrgico es el de elección en cáncer de colon localizado, cuyo objetivo es la resección completa del tumor, el pedículo vascular principal y la cuenca de drenaje linfático del segmento de colon afectado, la intervención laparoscópica se recomienda en pacientes con CCR no obstruidos, sin perforación que no han sido intervenidos previamente [36].

Ante la presencia de alteraciones histológicas diferenciadas, invasión linfovascular o perineural, el tumor en budding o en el cáncer con margen de resección o profundidad de invasión submucosa mayor a 1mm, se debe considerar la intervención radical, ya que tiene un riesgo alto de cáncer residual y metástasis a nivel ganglionar [36,37].

Por su parte, se han planteado enfoques neoadyuvantes para pacientes con esta condición que se asocian a varias ventajas como la reducción de micrometástasis, reducción del tumor primario; tal es el caso de la quimiorradioterapia con o sin quimioterapia, cuyo enfoque es aceptado en cáncer rectal avanzado debido a su orientación de resección curativa y reducción del estadio del cáncer [14].

Otro quimioterápico empleado en CCR es el oxaliplatino con conjuntamente con fluoropirimidina, sin embargo, a pesar de sus excelentes resultados puede ocasionar neuropatía sensorial acumulativa ocasionando una limitada adherencia por parte de los pacientes. Finalmente el uso de biológicos como el Bevacizumab, el anticuerpo monoclonal anti-VEGF dirigido a la angiogénesis, ha sido aprobados por las entidades reguladoras, pudiendo emplearse de forma conjunta con quimioterápicos a fin de mejorar la supervivencia de libre progresión [14].

2.7. Quimio prevención de la aspirina sobre el CCR [21]

La aspirina también conocida como ácido acetilsalicílico (ASA) es ampliamente conocida por su acción analgésica, antipirética, y profilaxis cardiovascular, aunque últimamente se ha detallado la acción quimiopreventiva contra patologías oncológicas generando controversia [21]. A continuación se presentan algunos fundamentos importantes que sustentan la acción quimiopreventiva de la aspirina:

- Efectos de la aspirina sobre la tumorigénesis colorrectal

La aspirina es un factor protector frente a los cánceres, en especial el CCR, con presencia de mecanismos directos sobre las células de la convención como de mecanismos indirectos sobre el microambiente tumoral, la acción inhibitoria de la ASA se da mediante mecanismos directos en las células tumorales, ya sea inhibiendo las vías celulares asociadas como WNT, EGFR/PIK3CA/AKT/PA y Ras/Raf/MAP o inhibiendo la síntesis de prostaglandinas como NFkb, AMPK/m y apoptosis; así también ejerce una acción indirecta mediante las plaquetas o sistema inmunológico antiinflamatorio, por lo que es

capaz de inhibir varias propiedades de las células neoplásicas tales como la capacidad de apoptosis, potencial de migración, invasión, proliferación o diseminación metastásica, etc [21].

- Mecanismos directos sobre las células de cáncer epitelial

La aspirina reduce la producción de prostaglandina E2 mediante diversos mecanismos de la inhibición de la enzima COX, este fármaco compite con el ácido araquidónico para una unión reversible al sitio de ataque común, el ASA inhibe la COX mediante la acetilación selectiva irreversible y requiere una síntesis nueva de las enzimas COX, por su parte la aspirina en dosis bajas inhibe la COX-1 mientras que las dosis altas inhiben la COX-2; otro papel inhibitorio en las prostaglandinas E2 con efecto antitumor mediante la regulación negativa de la vía WNT se da mediante la inactivación de la proteína fosfatasa A2 a través de la fosforilación de la subunidad catalítica y restaura la degradación de la catenina [21].

La aspirina también puede inhibir la vía PIK3CA/AKT mediante la reducción de los niveles de prostaglandina E y tiene otro efecto inhibitorio en el crecimiento tumoral en las células del cáncer colorrectal, con mutaciones PIK3CA de activación, así como también puede inhibir la vía de participación de la tumorigénesis mediante el incremento de la fosforilación inhibitoria de Raf evitando la interacción con Ras y su activación [21].

Otro mecanismo es la inducción de apoptosis mediante la estimulación de liberación de citocromo c de las mitocondrias al citosol y estimulando la caspasa 8 y la caspasa 9, además incrementa la secreción de TGF- α 1, una citocina implicada en el crecimiento celular, clave en la apoptosis [21].

2.8. Efectos adversos de la aspirina

Las aspirina (por su estructura química es un salicilato) del grupo de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), los cuales poseen propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias, y son ampliamente utilizados para el tratamiento del dolor, la fiebre y la inflamación, pero al mismo tiempo son causantes de efectos adversos tales como [38]:

Anafilaxia y alergia

Los AINEs pueden ser causantes de reacciones inmunológicas mediadas por inmunoglobulinas, los síntomas de la anafilaxia son: urticaria, angioedema, prurito generalizado, taquicardia o bradicardia, arritmias cardíacas, náuseas, vómitos, cefaleas y aturdimiento [38].

Efectos gastrointestinales

El uso de AINEs para el manejo del dolor, como parte de sus efectos secundarios puede causar lesiones a nivel de la mucosa gástrica, que al no tratarse puede ser causante de una úlcera péptica, de ubicación duodenal más que gástrica. Los efectos secundarios gastrointestinales mayormente significativos son: dispepsia, reflujo gastroesofágico, acidez estomacal, úlcera péptica y hemorragia [38].

Efectos renales

El consumo de AINEs provoca vasoconstricción, menor flujo sanguíneo (isquemia) hacia las nefronas, disminuyendo el funcionamiento del sistema renina, angiotensina, aldosterona y posterior lesión renal aguda. El uso de AINE cada día por un periodo de un año aumenta el riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica. Se debe hacer una evaluación individual de cada paciente considerando riesgo/beneficio y los efectos de estos fármacos también dependen de la dosis y tiempo de uso [38].

Efectos cardiovasculares

Existe evidencia que el uso a largo y corto plazo de los AINEs incrementa el riesgo de efectos adversos cardiovasculares, en los que se incluyen: infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, también en nivel moderado exacerbar la insuficiencia cardíaca, arritmias y muerte cardíaca súbita [38].

Daño hepático

Las personas con enfermedades hepáticas preexistentes como cirrosis y enfermedad hepática avanzada tienen mayor riesgo de que sus funciones hepáticas se vean comprometidas con el consumo de AINE.

El mecanismo de lesión hepática es mayormente idiosincrásico que, por toxicidad intrínseca, exceptuando al paracetamol y aspirina, en donde dependerá la lesión según la dosis. El daño hepático por consumo de AINE puede tener origen inmune, pero también existe evidencia de metabolitos tóxicos que se asocian con esta lesión, la cual se presenta con fiebre, malestar e ictericia, pero también el cuadro clínico está relacionado según la lesión hepática. El patrón de lesión más común es el hepatocelular, sin embargo, también existe el colestásico, idiosincrásico y mixto [38].

Efectos hematológicos

La aspirina es el principal medicamento que altera la función plaquetaria, una dosis alta puede inhibir la vía de agregación plaquetaria que es dirigida por el tromboxano A₂ [38].

CAPITULO III

3. OBJETIVOS.

3.1. Objetivo general

- Revisar la evidencia científica actual sobre la eficacia de la aspirina para reducir el riesgo de cáncer colorrectal.

3.2. Objetivos específicos

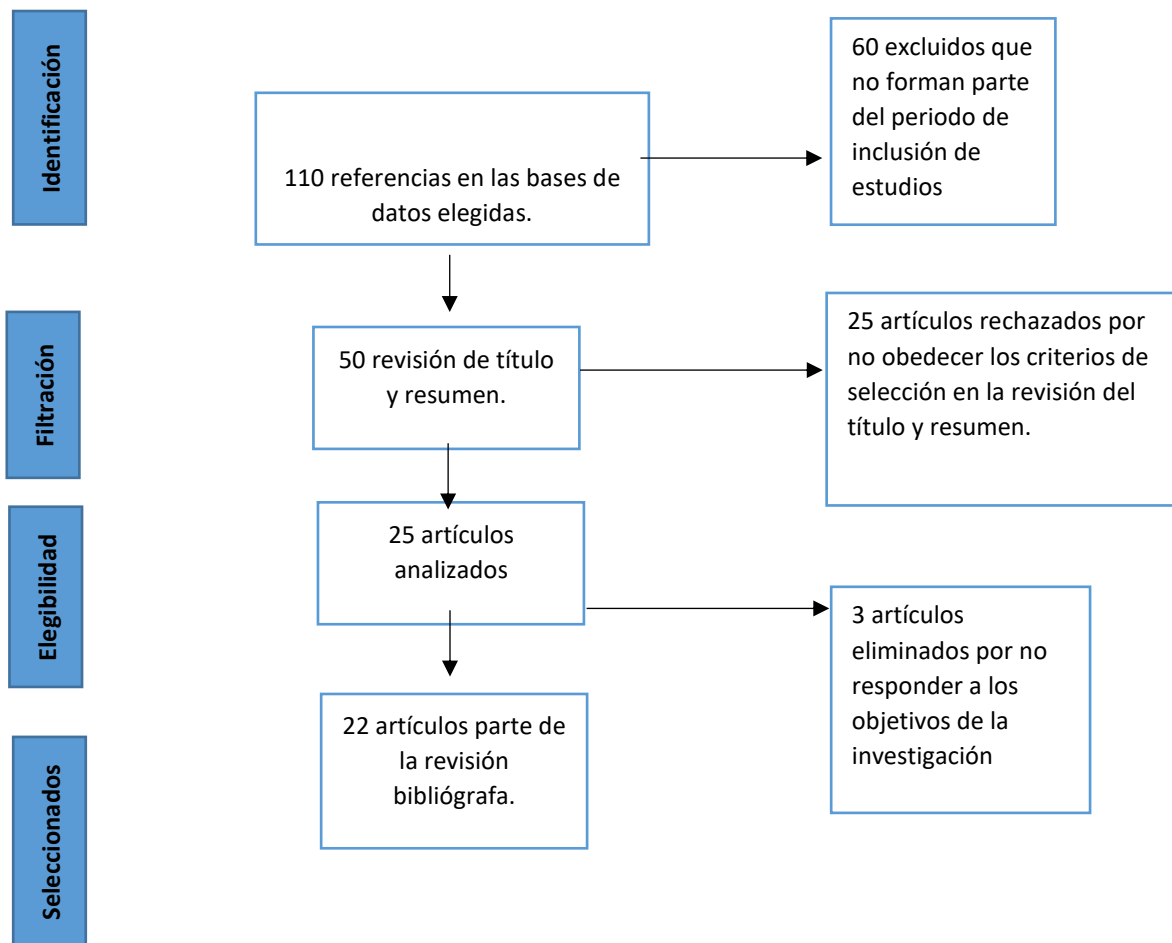
- Identificar la eficacia de la aspirina en la quimioprevención e incidencia de cáncer colorrectal.
- Analizar la recurrencia, supervivencia y mortalidad del cáncer colorrectal con el uso de aspirina.
- Evaluar el efecto de la aspirina en el tratamiento del cáncer colorrectal.

CAPITULO IV

4. MARCO METODOLÓGICO

- 4.1. Diseño de estudio: revisión bibliográfica narrativa, donde determinó el papel de la aspirina riesgo de cáncer colorrectal.
- 4.2. Criterios de elegibilidad:
 - Artículos científicos descriptivos, analíticos, experimentales, ensayos clínicos controlados, metaanálisis y revisiones sistemáticas publicados en el periodo 2014 al 2024
 - Revistas indexadas en español, inglés y portugués
 - Ranking en revistas del quintil 1 a 5, según el portal Scimago.
- 4.3. Criterios de exclusión
 - Tesis de pregrado o posgrado
 - Series de casos
 - Guías de práctica clínica
- 4.4. Estrategia de búsqueda: se realizó una búsqueda exhaustiva de artículos de acuerdo a los criterios de inclusión, en las diferentes bases de datos electrónicas como: Pubmed, Sciencedirect, Nature, Scopus, Scielo, Springer, Cochrane, desde el año 2014 hasta 2024. Se aplicaron descriptores en ciencias de la salud como: cáncer colorrectal, aspirina, ácido acetilsalicílico, quimiopreención, quimioprofilaxis, incidencia, recurrencia, tratamiento y terapéutica. Para la exploración de los artículos en inglés se usaron los MESH (Medical Subject Headings) tales como: Colorectal Neoplasms, aspirin, quimioprevention, recurrence, survivorship, incidence, Therapeutics). Se usaron buscadores booleanos and, or o not, para limitar la búsqueda. En su mayoría se usaron fórmulas en inglés como: colorectal neoplasms and aspirin, quimioprevention or recurrence and colorectal neoplasms and aspirin, incidence and aspirin and Colorectal Neoplasms, therapeutics and colorectal neoplasms and aspirin.
- 4.5. Selección de estudios: para la selección de estudios se tuvo especial cuidado que estos cumplan con los criterios de elegibilidad y que respondan a los objetivos de investigación. Además, para el cribado y selección de los estudios se contó con la revisión de la directora de tesis, la cual es una profesional experta en el campo.

Gráfico 1: flujograma de selección de artículos



Elaborado por: Javier Córdova

- 4.6. Proceso de extracción de la información: una vez seleccionados los artículos, se procedió a extraer los datos más relevantes de acuerdo a lo especificado de la guía PRISMA y la estrategia PICO (participantes, intervenciones, comparaciones, resultados y diseños de investigación), además se registraron y citaron los autores, el año y lugar de publicación.
- 4.7. Síntesis de resultados: los datos fueron consolidados y organizados en tablas personalizadas, y presentados de acuerdo al planteamiento de los objetivos de investigación.
- 4.8. Fuentes de financiamiento: autofinanciado por el autor
- 4.9. Conflictos de interés: el autor declara no presentar conflictos de interés.

CAPITULO V

5. RESULTADOS

5.1. Uso de aspirina en quimioprevención e incidencia de CCR

Burn et al. [39], en una cohorte con 861 participantes con diagnóstico de Síndrome de Lynch a un seguimiento de entre 10 a 20 años, mostraron que la aspirina redujo el número de casos incidentes de CCR en esta población. Guo et al. [40], observaron que si la administración de aspirina era regular e iniciaba antes de los 70 años y continuaba su consumo posterior a esta edad, su efecto protector era evidente en el CCR, sin embargo, no encontró este efecto positivo si se iniciaba su consumo luego de este rango de edad (tabla 1).

Cao et al. [41] evidenciaron que hubo un beneficio de la aspirina en neoplasias gastrointestinales sobre todo en CCR, en aquellos que usaban 0.5 a 1.5 tabletas de aspirina estándar a la semana, con una duración mínima de al menos 6 años; en personas mayores de 50 años, la regularidad en la administración de aspirina podía prevenir 33 cánceres CCR por 100.000 personas en aquellos que no se sometieron a una endoscopia inferior y 18 CCR en los que si se realizaron este procedimiento (tabla 1).

Bosetti et al, [42] en su revisión sistemática en el año 2019, respaldó la asociación inversa del uso regular de aspirina y la reducción del riesgo de CCR, sustentando que debe mantenerse un uso regular para evidenciar el efecto esperado. Friis et al [43] en un estudio con 10280 casos de CCR y 102.800 controles, a los cuáles se administró ≥ 2 prescripciones de aspirina en bajas dosis y AINE sin aspirina, concluyeron que el uso continuo por más de 5 años de aspirina logró una reducción de riesgo del 27% de CCR (tabla 1).

Low et al [44], en su investigación de casos y controles, donde se estimaron las probabilidades aparición temprana de CCR, concluyeron que el uso de aspirina se asociaron significativamente con un menor probabilidad de presentar esta neoplasia. Florensa et al., [45] confirmaron la acción protectora de la aspirina en su investigación con 154715 participantes, estos autores concluyeron que el uso de aspirina disminuyó el riesgo de aparición de CCR en pacientes con susceptibilidad genética, además que

identificó una relación con el sobrepeso, tabaquismo y consumo de alcohol con la progresión de la enfermedad (tabla 1).

Chudy et al [46], en un seguimiento de 13 años a los participantes de su investigación, identificaron la asociación entre el consumo de aspirina y la reducción de CCR. Así mismo, García Rodríguez et al [32], en un estudio donde se administraron dosis de 75 a 300 mg de aspirina a sus participantes, pudieron evidenciar una acción protectora de la aspirina en el CCR. Kato et al. [47] en su análisis en mujeres postmenopáusicas, no pudo identificar un relación estadística del uso de aspirina y la dieta baja en grasas frente al CCR (tabla 1).

Bakshi et al. [48] en el 2022 realizó un ECA con 12609 participantes adultos > 70 años de edad que recibieron 100mg/día de aspirina con susceptibilidad genética para CCR determinada por una puntuación de riesgo poligénico para 95 variantes, luego de un seguimiento de 4,7 años, observaron que a 147 pacientes se les diagnosticó CCR incidente. En conclusión, los autores señalaron que la aspirina no se asoció con la reducción de riesgo de CCR, independientemente del riesgo poligenético, subrayando que se necesitan más estudios para evaluar la base biológica potencial del CCR y el uso de aspirina (tabla 1).

Tabla 1: Eficacia de la aspirina en la quimioprevención e incidencia del cáncer CCR

Autor	Año	Diseño	Lugar	Participantes	Efecto primario	HR³	IC⁴ 95%	Valor p
Burn et al. [49]	2020	ECA ¹	Europa y África	861 con Síndrome de Lynch	Incidencia CCR ²	0,65	0,43	0,97 0,033
Florensa et al[50]	2023	ECA ¹	España	154715 en > 50 años	Incidencia CCR ²	0,7	0,6	0,8 0,001
Guo et al.[51]	2021	ECA ¹	EEUU	94540 personas	Incidencia CCR <70 años	0,8	0,67	0,95 <0,05
					Incidencia CCR >70 años	0,92	0,76	1,11 >0,05
Kato et al. [47]	2018	ECA ¹	EEUU	48834 postmenopáusicas	Incidencia CCR ²	0,81	0,6	1,11 0,07
Cao et al. [41]	2018	ECA ¹	China	135965 personas	Incidencia CCR ²	0,81	0,75	0,88 0,001
Bosetti et al [42]	2019	Revisión sistemática		45 estudios	Incidencia CCR ²	0,73	0,69	0,78 <0,05
Bakshi et al. [52]	2022	ECA ¹	Australia	12.609 mayores 70 años	Incidencia CCR ²	0,94	0,68	1,3 0,97
Chudy et al [46]	2021	Prospectivo, longitudinal	EEUU	1221 casos adenoma distal 862 adenoma recurrente 2826 casos CCR	Incidencia CCR ²	0,81	0,7	0,93 <0,05
						OR⁵	IC⁴ 95%	Valor p
Low et al. [44]	2020	Casos y controles	EEUU	651 casos y 67416 controles veteranos 18 a 48 años	Incidencia CCR ²	0,69	0,55	0,87 <0,05
Friis et al [43]	2015	Casos y controles	Dinamarca	10.280 pacientes de casos 102.800 controles	Incidencia CCR ²	0,73	0,54	0,99 <0,05
García Rodríguez et al [32]	2017	Casos y controles series anidadas		170.336 en dos cohortes y 10.000 controles	Incidencia CCR	0,66	0,6	0,74 <0,05

ECA¹: ensayo clínico controlado; CCR²: cáncer colorrectal; HR³: Hazard ratio; IC⁴: intervalo de confianza; OR⁵: odds ratio.

Elaborado por: Javier Córdova

5.2. Efecto de la aspirina en la incidencia, recurrencia, supervivencia y mortalidad del CCR

Roy et al. [53], en su ECA, con 79 sujetos con antecedentes de neoplasia colónica cuyo objetivo primario fue valorar la reversión con espectroscopía de retrodispersión mejorada de baja coherencia de pendiente espectral (SPEC) y/o dimensión fractal (FRAC). En los resultados, luego de un seguimiento de tres meses, concluyeron que la aspirina a corto plazo normalizó el marcador espectral reflejando de alguna manera la supresión de prostaglandina E2 (PGE2), demostrando además que revirtió las alteraciones microestructurales profundas de la mucosa displásica, el cual es un sello distintivo de carcinogénesis (tabla 2).

Elwood et al. [36] en un análisis de once ECA, mostraron que el resultado primario referente a la mortalidad por CCR la aspirina evidenció un efecto benéfico, pero subrayaron que la mutación por el gen PIK3CA que estuvo presente en el 20% de los pacientes, pudiendo explicar la mayor parte de la reducción por mortalidad por cáncer de colon, concluyendo que se requieren una mayor variedad de estudios sobre la problemática, y además de que se informe a los pacientes con CCR, sobre el uso de aspirina, y que cada uno pueda tomar una decisión informada al respecto (tabla 2).

Li et al. [54], año 2014, en un metaanálisis de 14 estudios sobre el tratamiento de aspirina antes y después del diagnóstico de CCR, identificaron que el beneficio de la supervivencia asociado al uso de aspirina en el CCR fue protector tanto en el cáncer de colon como en el rectal, además la supervivencia pareció incrementarse en aquellos pacientes con expresión positiva de ciclooxigenasa 2 o COX 2 y con tumores mutados PIK3CA. A su vez el uso de este fármaco no se asoció con la mortalidad (tabla 2).

Goh et al. [55] en su análisis con 726 pacientes diagnosticados de CCR, 103 eran usuarios habituales de aspirina y 623 no lo eran. Después de ajustar diversos factores pronósticos como la edad, estadio de los ganglios linfáticos, grado, sitio de lesión, invasión perineural y linfática, concluyeron que el riesgo de recaída y muerte fue de un 60% menos que los pacientes que no tomaban aspirina posoperatoriamente. Bains et al. [56] en una muestra de 23162 con CCR, 6102 recibieron aspirina luego del ser diagnosticados de CCR, realizando un seguimiento de 3 años y concluyendo que la exposición de aspirina

posterior al diagnóstico de CCR se asoció con una reducción en la mortalidad por cáncer colorrectal (tabla 2).

Cardwell et al. [57], en un análisis con 4794 pacientes con diagnóstico de CCR, no pudo identificar asociación estadística entre la mortalidad general por CCR, o la tasa de fallecimientos individualizada por cáncer de colon y/o recto y el uso de aspirina, concluyendo que el uso regular de este fármaco en dosis bajas en participantes con CCR no aumentó el tiempo de supervivencia. Gray et al [58], en una cohorte de 8391 pacientes con CCR, en un estudio prospectivo de 3,6 años no encontraron la relación entre el uso de aspirina a dosis bajas y la supervivencia de los pacientes con CCR (tabla 2).

Se identificaron tres estudios donde abordaron la utilidad de la aspirina en la recurrencia del CCR, solo Ishikawa et al [59] en su investigación en 311 pacientes con antecedentes de adenoma CCR, 152 recibieron aspirina y 159 placebo, estos autores administraron 100 mg de aspirina por un periodo de dos años, y concluyeron que la aspirina mostró un efecto protector en lo concerniente a la recurrencia de CCR. Sin embargo, Pommergaard et al [60] y Hull et al [61] no pudieron identificar esta relación estadística (tabla 2).

Tabla 2: eficacia de la aspirina en la incidencia, recurrencia, supervivencia y/o mortalidad de CCR

Autor	Año	Diseño	Lugar	Participantes	Efecto primario	HR ⁵	IC ⁶ 95%	Valor p
Elwood et al. [62]	2018	Metaanálisis	Inglaterra	11 informes de ECA	Mortalidad por CCR ²	0,76	0,66 0,88	0,04
Roy et al.[53]	2019	ECA ¹	Guatemala	79 con antecedentes neoplasia colónica	Marcadores espectrales FRAC ⁸ y SPEC ⁹	0,55	0,01 0,57	0,009
Li et tal [54]	2014	Metaanálisis	No descrito	14 estudios	Supervivencia CC ³	0,78	0,64 0,96	<0.05
					Supervivencia CR ⁴	0,9	0,83 0,98	
					Supervivencia COX2	0,65	0,5 0,85	
					Supervivencia PIK3CA mutados	0,58	0,37 0,9	
Goh et al.[55]	2014	Prospectivo	No descrito	726 (103 con aspirina y 623 sin aspirina)	Recaída o muerte por CCR	0,38	0,17 0,84	0,017
Bains et al. [56]	2016	Retrospectivo	Noruega	23162 pacientes con CCR (6102 recibieron aspirina luego del diagnóstico)	Mortalidad por CCR ²	0,85	0,79 0,92	<0.05
Gray et al.[58]	2018	Prospectivo	Escocia	8931 pacientes con diagnóstico CCR	Mortalidad por CCR ²	0,96	0,88 1,05	>0.05
						OR ⁷	IC 95%	Valor p
Cardwell et al.[57]	2014	Casos y controles	Reino Unido	4794 pacientes con CCR	Mortalidad por CCR ²	1,06	0,92 1,24	> 0,05
					Mortalidad por CC ³	1,02	0,83 1,25	
					Mortalidad por CR ⁴	1,1	0,88 1,38	

ECA¹: ensayo clínico controlado; CCR ²: cáncer colorrectal; CC ³: cáncer colón; CR⁴: cáncer de recto; HR ⁵: Hazard ratio; IC ⁶: intervalo de confianza; OR ⁷: odds ratio; FRAC ⁸: reversión con espectroscopía de retrodispersión mejorada de baja coherencia de dimensión fractal; SPEC ⁹: reversión con espectroscopía de retrodispersión mejorada de baja coherencia de pendiente espectral.

Elaborado por: Javier Córdova

La aspirina y su metabolito ácido salicílico afectan el crecimiento de *F. nucleatum*, matándola tanto en estados activos como estacionarios. También influyen en la expresión génica de *F. nucleatum*. En modelos de ratón, la aspirina reduce la formación de tumores intestinales causados por *F. nucleatum*. Además, las personas que toman aspirina diariamente tienen menos bacterias fusobacterias en los tejidos del adenoma de colon, sugiriendo un efecto antibiótico directo contra *F. nucleatum*.

Tabla 3: Efecto de la aspirina el tratamiento del cáncer colorrectal.

Autor	Año	Lugar	Diseño	Intervención	Resultados
Jiang et al [16]	2020	No descrito	Ensayo colorimétrico de actividad celular en células con cáncer de colon con tratamiento por 48 horas	Aspirina y cisplatino	La combinación de aspirina y cisplatino inhibió proteínas y vías clave, mejorando la eficacia contra el CCR. En estudios in vivo, mostró una actividad antitumoral superior.
Brennan et al [15]	2021	No descrito	Ensayo en cultivo, in vivo en ratones	Efecto de la aspirina, dado el reconocimiento de funciones de bacterias en el CCR, los efectos de aspirina en un oncomicrobio fusobacterium nucleatum	La aspirina y su ácido salicílico afectan genes de <i>F. nucleatum</i> y previenen tumores intestinales en ratones. Usuarios regulares de aspirina tienen menos bacterias fusobacterias en adenomas de colon, evidenciando su acción antibiótica.
Lui et al [17]	2023	No descrito	Modelo de cáncer de colon asociado a colitis inducido por azoximetano y dextrano sulfato de sodio murino y células de cáncer de colon humano HCT116	Aspirina y gama tocoferol (γ T)	La combinación de aspirina y γ T redujo tumores en un modelo de cáncer colorrectal murino, mejoró la microbiota intestinal y suprimió el crecimiento de células cancerosas HCT116.

Devall et al [18]	2021	No descrito	Estudio in vitro de organoides de colon derivados de biopsias de mucosa normal de 38 individuos	50 umol/l de aspirina por 72 horas y luego se realizó secuenciación masiva de ADN	La aspirina en dosis fisiológicamente relevantes causó cambios en el transcriptoma, redujo células amplificadoras, inhibió la síntesis de prostaglandinas y alteró la expresión de genes relacionados con el cáncer de colon.
Mohammed et al [19]	2019	No descrito	Ensayo en ratas	Se utilizó un modelo de cáncer de colon en ratas con azoximetano, induciéndose la formación de cáncer de colon. En la etapa temprana del adenoma, las ratas se alimentaron con dietas ricas en aspirina o naproxeno, todas las ratas fueron sacrificadas a las 48 semanas, evaluándose su eficacia y marcadores tumorales	La aspirina suprimió la multiplicidad de adenocarcinoma de colon en un 41% ($p < 0,003$) a un 72% ($p < 0,0001$); en cuanto a los adenocarcinomas invasivos de colon redujo en un 67% a 71% dependiendo del régimen de tratamiento.

Elaborado por: Javier Córdova

CAPITULO VI

6. DISCUSIÓN

Sankaranarayanan et al. [63] proporcionaron una revisión exhaustiva de los mecanismos involucrados en la prevención del cáncer colorrectal por parte del ASA. Se destaca la importancia de tanto las vías dependientes como independientes de la COX en la actividad anticancerígena del ASA. La literatura revisada sugiere que el ASA puede inhibir el desarrollo del cáncer colorrectal a través de múltiples mecanismos, que incluyen la supresión de la inflamación, la inducción de apoptosis y la inhibición de la angiogénesis. Estos hallazgos subrayan el potencial terapéutico del ASA en la prevención del cáncer colorrectal y proporcionan una perspectiva importante sobre los posibles mecanismos implicados en esta acción preventiva. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para comprender completamente la complejidad de estos mecanismos y optimizar el uso clínico del ASA en la prevención del cáncer colorrectal.

Al respecto Nounu et al. [64] investigaron la asociación entre el ASA y el riesgo de CCR utilizando el método de randomización mendeliana de dos muestras. Los resultados de este estudio proporcionan evidencia sólida de una relación inversa entre el uso de ácido acetilsalicílico y el riesgo de cáncer colorrectal. Este hallazgo sugiere que el ácido acetilsalicílico puede tener un efecto protector significativo contra el desarrollo de cáncer colorrectal. Estos resultados son consistentes con estudios previos que han demostrado los efectos antiinflamatorios y antitumorales del ácido acetilsalicílico. Sin embargo, es importante tener en cuenta que este estudio se basa en datos genéticos de grandes cohortes poblacionales y, por lo tanto, no puede establecer una relación causal definitiva.

Se destaca que existe evidencia de alta calidad que indica que el uso regular de aspirina es efectivo para reducir el riesgo de neoplasias colorrectales precancerosas y cáncer colorrectal. Esto ha llevado a la recomendación de la aspirina en las directrices tanto de los Estados Unidos como internacionales para la prevención primaria del CCR en poblaciones específicas. Se consideran específicamente las implicaciones mecanicistas de la evidencia que muestra diferencias en los efectos de la aspirina según la edad, el potencial papel de biomarcadores mecanicistas modificables para personalizar la

prevención, y la evidencia emergente de que el microbiota intestinal puede ofrecer objetivos preventivos asociados a la aspirina para reducir neoplasias de alto riesgo [65].

De cualquier forma, diversos estudios tanto en humanos, como in vitro o en ratas, han demostrado el efecto protector de la aspirina no solo en el desarrollo de CCR, sino también en la recurrencia del adenoma colorrectal, adenoma avanzado y retraso en el tiempo hasta la recurrencia; además se considera que los pacientes con poliposis familiar adenomatosa o CCR hereditario tienen riesgo de desarrollar esta neoplasia, por lo que esta población también ha sido de interés para beneficiarse de los efectos de la aspirina en la prevención de CCR, además de que también se ha usado en como tratamiento de CCR, afectando la progresión del tumor ya establecido [15–19].

Los mecanismos moleculares del efecto de la aspirina sobre la tumorigénesis de CCR no se comprenden totalmente, no obstante, como lo respaldan diversos estudios en la última década, se requieren de dosis bajas y de un consumo regular para visibilizar los efectos benéficos de la aspirina en la prevención del CCR. Esto debido a que la aspirina disminuye la producción de prostaglandinas, reduciendo la angiogénesis, proliferación y migración celular, así como la inducción de la apoptosis, procesos que tienen un efecto directo en el microambiente tumoral [21].

Aunque la aspirina ha sido ampliamente estudiada como agente quimiopreventivo contra el CCR, la toxicidad gastrointestinal y renal a largo plazo impide su uso generalizado. Identificar el estado de riesgo de un individuo (edad, sexo, mutaciones, factores ambientales, riesgos cardiovasculares iniciales, riesgos de hemorragia gastrointestinal importante) con una evaluación de los beneficios acumulativos (prevención de enfermedades cardiovasculares) proporciona la mejor estrategia para el uso de aspirina para prevenir el CCR. A medida que surjan datos de los ensayos en curso, el efecto de la aspirina para prevenir el CCR puede volverse evidente, especialmente en la población de edad avanzada [66].

Al respecto, Elwood et al. [36] en un metaanálisis, concluyeron que la mortalidad por CCR la aspirina también mostró un efecto benéfico en estos pacientes, pero subrayaron que la mutación por el gen PIK3CA que estuvo presente en el 20% de los casos.

Finalmente, respecto al uso de aspirina en tratamiento del CCR es aún controvertido, por lo que se ha buscado realizar estudios in vitro y en ratones, para valorar el uso de aspirina en combinación de con otros compuestos con resultados prometedores, no obstante, también se han planteado dilemas éticos debido al balance de sus posibles riesgos y beneficios. Estos estudios han demostrado que el tratamiento con aspirina podría ofrecer beneficios significativos en la supresión de la actividad tumoral, el crecimiento del tumor y expresión de genes relacionados con CCR [15–19]. No obstante, aún se requieren más investigaciones para definir las dosis específicas, la edad de inicio del tratamiento y las subpoblaciones beneficiadas.

CAPITULO VII

7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

7.1. Conclusiones

- La administración regular con aspirina en dosis bajas y como agente quimiopreventivo, mostró según las conclusiones de múltiples autores un efecto positivo la incidencia de CCR.
- En cuanto al efecto de la aspirina sobre las cifras de recurrencia, supervivencia y mortalidad del CCR, según las conclusiones de varios autores apoyaron la administración de aspirina pues demostraron efectos relevantes sobre el CCR, aunque sostienen que debería cumplirse con un esquema regular, por periodos de tiempo prolongados y con un régimen de bajas dosis. No obstante, otros investigadores no encontraron evidencia de su beneficio sobre la recurrencia, supervivencia o mortalidad del CCR.
- Por razones éticas, la aspirina no ha sido investigada abiertamente como un fármaco utilizado en el tratamiento de CCR y sus diferentes estadios, su estudio se ha basado en experimentación in vitro o en ratones, y aunque los resultados han sido positivos, la evidencia sugiere que la combinación con otros compuestos potencia sus efectos en el desarrollo o avance de la tumorigénesis del CCR.

7.2. Recomendaciones

- El tratamiento quimiopreventivo con aspirina debe ser manejado por un especialista y debería ser individualizado, puesto que el uso de aspirina a largo plazo se ha asociado con la aparición de eventos adversos, principalmente una mayor incidencia de eventos hemorrágicos.
- Pese a la evidencia encontrada en las diferentes investigaciones, donde según los resultados de los autores se ha demostrado efectos beneficiosos del uso de aspirina en el CCR, su uso plantea desafíos éticos y requiere en la práctica clínica una cuidadosa consideración de sus riesgos y beneficios.
- Las instituciones de educación superior a nivel nacional, deberían estimular la elaboración de estudios sobre la utilidad de la aspirina en el CCR en la población ecuatoriana.

CAPITULO VIII

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Organización Mundial de la Salud. Cáncer colorrectal 2023. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/colorectal-cancer> (accessed January 13, 2024).
- [2] Stoffel EM, Murphy CC. Epidemiology and Mechanisms of the Increasing Incidence of Colon and Rectal Cancers in Young Adults. *Gastroenterology* 2020;158:341–53. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.07.055>.
- [3] Isaksen IM, Dankel SN. Ultra-processed food consumption and cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2023;42:919–28. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.03.018>.
- [4] Warren Andersen S, Zheng W, Steinwandel M, Murff HJ, Lipworth L, Blot WJ. Sociocultural Factors, Access to Healthcare, and Lifestyle: Multifactorial Indicators in Association with Colorectal Cancer Risk. *Cancer Prev Res (Phila)* 2022;15:595–603. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-22-0090>.
- [5] Kim J, Lee J, Oh JH, Chang HJ, Sohn DK, Shin A, et al. Plasma inflammatory biomarkers and modifiable lifestyle factors associated with colorectal cancer risk. *Clin Nutr* 2020;39:2778–85. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.12.005>.
- [6] Schumacher AJ, Chen Q, Attaluri V, McLemore EC, Chao CR. Metabolic Risk Factors Associated with Early-Onset Colorectal Adenocarcinoma: A Case-Control Study at Kaiser Permanente Southern California. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2021;30:1792–8. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-1127>.
- [7] Zhang Q, Liu Y, Wang X, Zhang C, Hou M, Liu Y. Integration of single-cell RNA sequencing and bulk RNA transcriptome sequencing reveals a heterogeneous immune landscape and pivotal cell subpopulations associated with colorectal cancer prognosis. *Front Immunol* 2023;14:1184167. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1184167>.
- [8] Xiang Y, Zhang C, Wang J, Cheng Y, Wang L, Tong Y, et al. Identification of host gene-microbiome associations in colorectal cancer patients using mendelian randomization. *J Transl Med* 2023;21:535. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04335-9>.
- [9] Wang P, Song M, Eliassen AH, Wang M, Giovannucci EL. Dietary patterns and risk of colorectal cancer: a comparative analysis. *Int J Epidemiol* 2023;52:96–106. <https://doi.org/10.1093/ije/dyac230>.
- [10] Liu C, Zheng S, Gao H, Yuan X, Zhang Z, Xie J, et al. Causal relationship of sugar-sweetened and sweet beverages with colorectal cancer: a Mendelian randomization study. *Eur J Nutr* 2023;62:379–83. <https://doi.org/10.1007/s00394-022-02993-x>.
- [11] Luo X, Tu Z, Chen H, Ding J. Blood lipids and risk of colon or rectal cancer: a Mendelian randomization study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2021;147:3591–9. <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03790-5>.
- [12] Ren J, Zhang P, Li Z, Zhang X, Shen D, Chen P, et al. Association of screening status, polygenic risk score and environmental risk factors with colorectal cancer incidence and mortality risks. *Int J Cancer* 2023;152:1778–88. <https://doi.org/10.1002/ijc.34407>.
- [13] Mandic M, Safizadeh F, Niedermaier T, Hoffmeister M, Brenner H. Association of Overweight, Obesity, and Recent Weight Loss With Colorectal Cancer Risk. *JAMA Netw Open* 2023;6:e239556. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.9556>.

- [14] Rodríguez Miguel A. Quimioprofilaxis del cáncer colorrectal con antiagregantes plaquetarios, analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos y otros fármacos para el control del dolor 2019.
- [15] Brennan CA, Nakatsu G, Gallini Comeau CA, Drew DA, Glickman JN, Schoen RE, et al. Aspirin Modulation of the Colorectal Cancer-Associated Microbe *Fusobacterium nucleatum*. *mBio* 2021;12:e00547-21. <https://doi.org/10.1128/mBio.00547-21>.
- [16] Jiang W, Yan Y, Chen M, Luo G, Hao J, Pan J, et al. Aspirin enhances the sensitivity of colon cancer cells to cisplatin by abrogating the binding of NF- κ B to the COX-2 promoter. *Aging (Albany NY)* 2020;12:611–27. <https://doi.org/10.18632/aging.102644>.
- [17] Liu KY, Wang Q, Nakatsu CH, Jones-Hall Y, Jiang Q. Combining gammatocopherol and aspirin synergistically suppresses colitis-associated colon tumorigenesis and modulates the gut microbiota in mice, and inhibits the growth of human colon cancer cells. *Eur J Pharmacol* 2023;946:175656. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.175656>.
- [18] Devall MAM, Drew DA, Dampier CH, Plummer SJ, Eaton S, Bryant J, et al. Transcriptome-wide In Vitro Effects of Aspirin on Patient-derived Normal Colon Organoids. *Cancer Prev Res (Phila)* 2021;14:1089–100. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-21-0041>.
- [19] Mohammed A, Janakiram NB, Madka V, Zhang Y, Singh A, Biddick L, et al. Intermittent Dosing Regimens of Aspirin and Naproxen Inhibit Azoxymethane-Induced Colon Adenoma Progression to Adenocarcinoma and Invasive Carcinoma. *Cancer Prev Res (Phila)* 2019;12:751–62. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-19-0312>.
- [20] Zaman FY, Orchard SG, Haydon A, Zalberg JR. Non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs in colorectal cancer: a review of clinical studies. *Br J Cancer* 2022;127:1735–43. <https://doi.org/10.1038/s41416-022-01882-8>.
- [21] Grancher A, Michel P, Di Fiore F, Sefrioui D. Colorectal cancer chemoprevention: is aspirin still in the game? *Cancer Biol Ther* n.d.;23:446–61. <https://doi.org/10.1080/15384047.2022.2104561>.
- [22] Lewin G. El uso de aspirina a largo plazo prevendría la incidencia de cáncer colorrectal. *Evidencia, Actualización En La Práctica Ambulatoria* 2007;10:2007. <https://doi.org/10.51987/evidencia.v10i4.5636>.
- [23] Hull R, Francies FZ, Oyomno M, Dlamini Z. Colorectal cancer genetics, incidence and risk factors: In search for targeted therapies. *Cancer Management and Research* 2020;12:9869–82. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S251223>.
- [24] Albuquerque JPA. On the definition of compandor advantage and its analytical calculation. *International Journal of Satellite Communications* 1989;7:7–9. <https://doi.org/10.1002/sat.4600070104>.
- [25] Guo CG, Ma W, Drew DA, Cao Y, Nguyen LH, Joshi AD, et al. Aspirin Use and Risk of Colorectal Cancer among Older Adults. *JAMA Oncology* 2021;7:428–35. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.7338>.
- [26] Sawicki T, Ruskowska M, Danielewicz A, Niedźwiedzka E, Arłukowicz T, Przybyłowicz KE. A review of colorectal cancer in terms of epidemiology, risk factors, development, symptoms and diagnosis. *Cancers* 2021;13:1–23. <https://doi.org/10.3390/cancers13092025>.
- [27] Heer E, Ruan Y, Mah B, Nguyen T, Lyons H, Poirier A, et al. The efficacy of chemopreventive agents on the incidence of colorectal adenomas: A systematic

- review and network meta-analysis. *Prev Med* 2022;162:107169. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2022.107169>.
- [28] Chapelle N, Martel M, Toes-Zoutendijk E, Barkun AN, Bardou M. Recent advances in clinical practice: colorectal cancer chemoprevention in the average-risk population. *Gut* 2020;69:2244–55. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320990>.
- [29] Lombardo VF, Rojas AA, Agurto FP. Situación epidemiológica del Cáncer Colorrectal en Chile entre los años 2002 y 2019. *Revista Confluencia* 2023;6:44–8.
- [30] O’Sullivan DE, Sutherland RL, Town S, Chow K, Fan J, Forbes N, et al. Risk Factors for Early-Onset Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2022;20:1229-1240.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.01.037>.
- [31] Reyes J, Dolz C, Cortés J. El cáncer de colon. *Medicina Balear* 2020;35:16–23. <https://doi.org/10.3306/MEDICINABALEAR.35.03.16>.
- [32] García Rodríguez LA, Soriano-Gabarró M, Bromley S, Lanás A, Cea Soriano L. New use of low-dose aspirin and risk of colorectal cancer by stage at diagnosis: a nested case-control study in UK general practice. *BMC Cancer* 2017;17:637. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3594-9>.
- [33] Nafría Jiménez B. Cáncer colorrectal. *NPunto* 2022;5:4–29.
- [34] Torrecillas-Torres L, Cervantes-Sánchez G, Cárdenas E, Martínez B, Reyes-Pérez JA, Sánchez IC, et al. Recomendaciones para diagnóstico y tratamiento del cáncer de colon y recto en México. *Gaceta mexicana de oncología* 2019;18:265–327. <https://doi.org/10.24875/j.gamo.m19000187>.
- [35] American Cancer Society. *Etapas del Cáncer Colorrectal 2020*.
- [36] Elwood PC, Morgan G, Pickering JE, Galante J, Weightman AL, Morris D, et al. Aspirin in the Treatment of Cancer: Reductions in Metastatic Spread and in Mortality: A Systematic Review and Meta-Analyses of Published Studies. *PLoS One* 2016;11:e0152402. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152402>.
- [37] Alpaca H. Biomarcadores plasmáticos: ¿nuevas pruebas no invasivas en el diagnóstico precoz de cáncer colorrectal? *Horizonte Médico (Lima)* 2022;22. <https://doi.org/10.24265/horizmed.2022.v22n3.12>.
- [38] Maldonado DAM, Cañar LCS, Quimbiulco EDF, Zela AEN, Cevallos GCZ, Guerrero LOM, et al. Efectos adversos de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos: artículo de revisión: Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: review article. *LATAM Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales y Humanidades* 2024;5:1735–49. <https://doi.org/10.56712/latam.v5i1.1706>.
- [39] Burn J, Sheth H, Elliott F, Reed L, Macrae F, Mecklin J-P, et al. Cancer prevention with aspirin in hereditary colorectal cancer (Lynch syndrome), 10-year follow-up and registry-based 20-year data in the CAPP2 study: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020;395:1855–63. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30366-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30366-4).
- [40] Guo C-G, Ma W, Drew DA, Cao Y, Nguyen LH, Joshi AD, et al. Aspirin Use and Risk of Colorectal Cancer Among Older Adults. *JAMA Oncology* 2021;7:428–35. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.7338>.
- [41] Cao Y, Nishihara R, Wu K, Wang M, Ogino S, Willett WC, et al. Population-wide Impact of Long-term Use of Aspirin and the Risk for Cancer. *JAMA Oncol* 2016;2:762–9. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.6396>.
- [42] 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;31:558–68. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.02.012>.

- [43] Friis S, Riis AH, Erichsen R, Baron JA, Sørensen HT. Low-Dose Aspirin or Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use and Colorectal Cancer Risk: A Population-Based, Case-Control Study. *Ann Intern Med* 2015;163:347–55. <https://doi.org/10.7326/M15-0039>.
- [44] Low EE, Demb J, Liu L, Earles A, Bustamante R, Williams CD, et al. Risk Factors for Early-Onset Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2020;159:492-501.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.004>.
- [45] Florensa D, Mateo J, Solsona F, Galván L, Mesas M, Piñol R, et al. Acetylsalicylic Acid Effect in Colorectal Cancer Taking into Account the Role of Tobacco, Alcohol and Excess Weight. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2023;20:4104. <https://doi.org/10.3390/ijerph20054104>.
- [46] Chudy-Onwugaje K, Huang W-Y, Su LJ, Purdue MP, Johnson CC, Wang L, et al. Aspirin, ibuprofen, and reduced risk of advanced colorectal adenoma incidence and recurrence and colorectal cancer in the PLCO Cancer Screening Trial. *Cancer* 2021;127:3145–55. <https://doi.org/10.1002/ncr.33623>.
- [47] Kato I, Lane D, Womack CR, Bock CH, Hou L, Lin JH, et al. Interaction between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and low-fat dietary intervention on colorectal cancer incidence; the Women’s Health Initiative (WHI) Dietary Modification Trial. *J Am Coll Nutr* 2017;36:462–9. <https://doi.org/10.1080/07315724.2017.1321505>.
- [48] Bakshi A, Cao Y, Orchard SG, Carr PR, Joshi AD, Manning AK, et al. Aspirin and the Risk of Colorectal Cancer According to Genetic Susceptibility among Older Individuals. *Cancer Prev Res (Phila)* 2022;15:447–54. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-22-0011>.
- [49] Burn J, Sheth H, Elliott F, Reed L, Macrae F, Mecklin J-P, et al. Cancer prevention with aspirin in hereditary colorectal cancer (Lynch syndrome), 10-year follow-up and registry-based 20-year data in the CAPP2 study: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020;395:1855–63. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30366-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30366-4).
- [50] Florensa D, Mateo J, Solsona F, Galván L, Mesas M, Piñol R, et al. Acetylsalicylic Acid Effect in Colorectal Cancer Taking into Account the Role of Tobacco, Alcohol and Excess Weight. *Int J Environ Res Public Health* 2023;20:4104. <https://doi.org/10.3390/ijerph20054104>.
- [51] Guo C-G, Ma W, Drew DA, Cao Y, Nguyen LH, Joshi AD, et al. Aspirin Use and Risk of Colorectal Cancer Among Older Adults. *JAMA Oncol* 2021;7:1–8. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.7338>.
- [52] Bakshi A, Cao Y, Orchard SG, Carr PR, Joshi AD, Manning AK, et al. Aspirin and the Risk of Colorectal Cancer According to Genetic Susceptibility among Older Individuals. *Cancer Prev Res (Phila)* 2022;15:447–54. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-22-0011>.
- [53] Roy HK, Turzhitsky V, Wali R, Radosevich AJ, Jovanovic B, Della’Zanna G, et al. Spectral biomarkers for chemoprevention of colonic neoplasia: a placebo-controlled double-blinded trial with aspirin. *Gut* 2017;66:285–92. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309996>.
- [54] Li P, Wu H, Zhang H, Shi Y, Xu J, Ye Y, et al. Aspirin use after diagnosis but not prediagnosis improves established colorectal cancer survival: a meta-analysis. *Gut* 2015;64:1419–25. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308260>.
- [55] Goh CH, Leong WQ, Chew MH, Pan YS, Tony LKH, Chew L, et al. Post-operative aspirin use and colorectal cancer-specific survival in patients with stage I-III colorectal cancer. *Anticancer Res* 2014;34:7407–14.

- [56] Bains SJ, Mahic M, Myklebust TÅ, Småstuen MC, Yaqub S, Dørum LM, et al. Aspirin As Secondary Prevention in Patients With Colorectal Cancer: An Unselected Population-Based Study. *J Clin Oncol* 2016;34:2501–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.3519>.
- [57] Cardwell CR, Kunzmann AT, Cantwell MM, Hughes C, Baron JA, Powe DG, et al. Low-dose aspirin use after diagnosis of colorectal cancer does not increase survival: a case-control analysis of a population-based cohort. *Gastroenterology* 2014;146:700-708.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.11.005>.
- [58] Gray RT, Coleman HG, Hughes C, Murray LJ, Cardwell CR. Low-dose aspirin use and survival in colorectal cancer: results from a population-based cohort study. *BMC Cancer* 2018;18:228. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4142-y>.
- [59] Ishikawa H, Mutoh M, Suzuki S, Tokudome S, Saida Y, Abe T, et al. The preventive effects of low-dose enteric-coated aspirin tablets on the development of colorectal tumours in Asian patients: a randomised trial. *Gut* 2014;63:1755–9. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305827>.
- [60] Pommergaard H-C, Burcharth J, Rosenberg J, Raskov H. Aspirin, Calcitriol, and Calcium Do Not Prevent Adenoma Recurrence in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 2016;150:114-122.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.09.010>.
- [61] Hull MA, Sprange K, Hepburn T, Tan W, Shafayat A, Rees CJ, et al. Eicosapentaenoic acid and aspirin, alone and in combination, for the prevention of colorectal adenomas (seAFood Polyp Prevention trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, 2 × 2 factorial trial. *Lancet* 2018;392:2583–94. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31775-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31775-6).
- [62] Elwood PC, Morgan G, Pickering JE, Galante J, Weightman AL, Morris D, et al. Aspirin in the Treatment of Cancer: Reductions in Metastatic Spread and in Mortality: A Systematic Review and Meta-Analyses of Published Studies. *PLOS ONE* 2016;11:e0152402. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152402>.
- [63] Sankaranarayanan R, Kumar DR, Altinoz MA, Bhat GJ. Mechanisms of colorectal cancer prevention by aspirin—a literature review and perspective on the role of cox-dependent and-independent pathways. *Int J Mol Sci.* 2020;21(23):1–18
- [64] Nounu A, Richmond RC, Stewart ID, Surendran P, Wareham NJ, Butterworth A, et al. Salicylic Acid and Risk of Colorectal Cancer: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Nutrients* 2021;13. <https://doi.org/10.3390/nu13114164>.
- [65] Drew DA, Chan AT. Aspirin in the Prevention of Colorectal Neoplasia. *Annu Rev Med* 2021;72:415–30. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-060319-120913>.
- [66] Perisetti A, Goyal H, Tharian B, Inamdar S, Mehta JL. Aspirin for prevention of colorectal cancer in the elderly: friend or foe? *Ann Gastroenterol* 2021;34:1–11. <https://doi.org/10.20524/aog.2020.0556>.

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Javier Bladimir Córdova Unuzungo portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0706990280**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación “**El uso de ácido acetilsalicílico y reducción del riesgo de cáncer colorrectal**” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 26 de Junio de 2024

F: 

Javier Bladimir Córdova Unuzungo
C.I. 0706990280