



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**Ocurrencia de cáncer de prostata y factores predictores en
una cohorte de nuevos usuarios de aspirina y una cohorte de
comparación.**

Autor: María Morales Rodríguez y Carolina Sánchez Ballesteros

Tutor: Lucía Cea Soriano

Convocatoria: Febrero 2017

ÍNDICE

1. ABSTRACT	3-5
2. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	6-7
3. POBLACIÓN Y MÉTODOS	6-11
4. RESULTADOS	11-19
5. DISCUSIÓN	19-22
6. CONCLUSIONES	22-23
7. BIBLIOGRAFÍA	23-25

RESUMEN

Introducción: A nivel mundial, el cáncer de próstata es el segundo cáncer más frecuente en los hombres, aunque la etiología sigue siendo desconocida. Estudios recientes sugieren que los hombres que toman ácido acetil salicílico (AAS) diariamente, podrían presentar un menor riesgo de padecer y/o morir a causa de cáncer de próstata.

Objetivos: El objetivo del presente trabajo pretende describir las características de hombres que comienzan la terapia de AAS y una cohorte de comparación, así como, estimar la tasa de incidencia de cáncer de próstata en ambas poblaciones e identificar los factores asociados a su desarrollo.

Métodos: Se llevó a cabo un estudio observacional de cohortes retrospectivas, identificando una cohorte de hombres de entre 40 y 84 años, entre 2000-2011 que iniciaban el tratamiento de AAS a baja dosis y otra de comparación no tratada. Se realizó un seguimiento hasta la aparición de cáncer de próstata. Se calculó la tasa de incidencia, expresada en 1,000 personas año y sus intervalos de confianza (IC) al 95%. Se calculó el Hazard Ratio (HR) de cáncer de próstata asociado a factores predictores de llevando a cabo una regresión de COX ajustando por los principales factores de confusión.

Resultados: La edad media en ambas poblaciones fue de 62.6 años. Se identificaron un total de 5097 casos de cáncer de próstata (2833 en la cohorte de comparación y 2264 en la cohorte de AAS), con unas tasas de incidencia de 5.88 casos por 1.000 hombres-años (IC 95%:5.67-6.10) y 4.20 (IC 95%:4.03-4.38). El HR de cancer de próstata asociado a AAS fue de 0.72 (IC 95%: 0.68-0.76). En relación a la patología prostática, tanto la HBP como la prostatitis se asociaron con un aumento de riesgo de cáncer de próstata (HR= 1,37(IC 95%: 1.26-1.50) y 1,24 (IC 95%: 1.01-1.51), así como la historia familiar (2.29 (IC 95%: 0.79-7.11))

Conclusiones: Según el presente estudio podríamos concluir que el consumo de aspirina a bajas dosis parece demostrar ser un factor de protección frente al desarrollo de cáncer de próstata en pacientes masculinos mayores de 40 años.

Palabras clave: Incidencia, cáncer de próstata, factores de riesgo, ácido acetil salicílico, estudio de cohortes.

ABSTRACT

Background: Worldwide prostate cancer is the second most frequent cancer among men although a complete knowledge on the etiology remains unknown. Prior research has shown how low dose aspirin reduce the risk of prostate cancer onset and improve survival rates among those diagnosed with prostate cancer.

Objectives: To characterize a cohort of men initiating low dose ASA treatment as well as a comparison cohort free of ASA. To calculate the incidence rate of prostate cancer in both population and to identify risk factors associated with breast cancer.

Methods: A retrospective cohort study was carried out using data from The Health Improvement Network (THIN) database. Two cohorts of men aged 40 and 84 years old from 2000-2011 were identified: new users of low dose ASA and an individual matching cohort. Cohorts were followed up to identify incident cases of prostate cancer. Incidence rates (IRs) with 95% confidence intervals (CIs) of prostate cancer were calculated by each cohort. A COX regression analysis was performed to estimate Hazard ratios of prostate cancer associated to principal risk factors

Result: Mean age of both study cohorts was 62.6 years. There were a total of 2833 prostate cancer cases in the comparison cohort and 2264 in the ASA cohort (corresponding IRs per 1000 p-ys: 5.88 (CI 95% CI: 5.67-6.10) and 4.20 (95% CI: 4.03-4.38), respectively. HR of low dose ASA associated to prostate cancer onset was 0.72 (95% CI: 0.68-0.76). Both, benign hyperplasia prostate (HP) and prostatitis were associated with an increased risk of prostate cancer (1,37(95% CI: 1.26-1.50) and 1,24 (IC 95%: CI: 1.01-1.51). Family history of prostate cancer showed to be the greatest predictor for cancer prostate onset (2.29 (95% CI: 0.79-7.11).

Conclusion: Low dose ASA seems to play a protective factor against the development of prostate cancer in male patients older than 40 years.

Key words: Prostate cancer, incidence, cohort study, risk factors, low dose acetylsalicylic acid.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es una patología sexual que afecta a la próstata, glándula sexual masculina. A diferencia de otro tipo de cáncer, se caracteriza por evolucionar de forma muy lenta. Es extremadamente frecuente, aún cuando su causa exacta es todavía desconocida (1). Aunque a nivel mundial es el segundo cáncer más diagnosticado en los hombres, en Europa y España es, desde hace unos años, el primero en número de diagnósticos (436.500 en Europa en 2012 y 32.641 en España en 2014)(2). Su incidencia aumenta con la edad. Un 90% de casos se diagnostican en mayores de 65 años. La etiología es poco conocida relacionándose con exposiciones ambientales, estilos de vida, antecedentes familiares y factores genéticos (3).

Los principales síntomas pueden tardar mucho tiempo, incluso años, en manifestarse. En las fases iniciales puede ser asintomático o acompañarse de síntomas obstructivos leves como son la incontinencia urinaria, la disminución del calibre o la interrupción del chorro de orina, el aumento de la frecuencia de la micción, sobre todo durante la noche, las dificultades para orinar o la sensación de escozor durante la micción. En fases más avanzadas se acompañan de síntomas obstructivos claros, además puede haber hematuria o signos de infección. También puede generar un dolor frecuente en la zona lumbar y dificultades en las relaciones sexuales (1).

El ácido acetil salicílico (AAS) comúnmente denominado aspirina pertenece al grupo de drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINEs) con propiedades antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición irreversible de enzimas ciclo-oxigenasa (COX) involucradas en la síntesis de prostaglandinas. También inhibe la agregación plaquetaria mediante el bloqueo de la síntesis de tromboxano A2 (4). A bajas dosis está indicado para prevención secundaria de eventos cardiovasculares (5). Por otro lado, ha demostrado un importante efecto protector para el desarrollo de cáncer de colon (6). Así, **estudios recientes sugieren que los hombres que toman AAS diariamente podrían presentar un menor riesgo de padecer y/o morir a causa de cáncer de próstata** (7). No obstante, se necesitan más investigaciones para demostrar si los posibles beneficios superan los riesgos. El uso de aspirina a largo plazo puede causar efectos secundarios, entre los que destacan un mayor riesgo de sangrado en el tracto digestivo (7). Pese a la aparente reducción de riesgo de cáncer de próstata esta no está indicada como quimio profiláctico dado que el balance beneficio riesgo necesita ser estimado de forma precisa.

En el desarrollo de este trabajo se pretende por un lado, caracterizar una cohorte de hombres que inician el tratamiento con AAS y una cohorte de comparación. Y establecer por otro, una posible asociación con el uso de aspirina y otros factores asociados al desarrollo de cáncer de próstata. Para ello se ha utilizado como fuente de información la base de datos THIN, una base de datos de atención primaria de Reino Unido.

2. OBJETIVOS

Los principales objetivos del presente estudio fueron los siguientes:

- Describir las características de una cohorte de hombres, que inician el tratamiento de AAS a baja dosis, así como, una cohorte de comparación libre de AAS, estratificado por ocurrencia de cáncer de próstata en ambas poblaciones, separadamente.
- Calcular la tasa de incidencia global de cáncer de próstata en cada cohorte y estratificado por tipo de cohorte y edad.
- Identificar y analizar los factores de riesgo asociados al desarrollo de cáncer de próstata en ambas poblaciones de estudio, con especial atención a la asociación con uso de AAS, así como, factores de riesgo de estilo de vida y comorbilidades.

3. POBLACIÓN Y MÉTODOS

3.1 Diseño de estudio

Se realizó un estudio observacional de cohortes retrospectivas. En él, se identificó una cohorte compuesta por hombres que comenzaban el tratamiento de AAS a baja dosis, nuevos usuarios (cohorte de exposición) y una cohorte masculina de comparación no expuesta a AAS.

3.2. Fuente de datos

Para el presente estudio, se utilizó como fuente de información la base de datos The Health Improvement Network (THIN) perteneciente al Reino Unido. THIN es una base de datos de atención primaria informatizada que cubre aproximadamente el 5% de la población de en Reino Unido(8). La base de datos es representativa de la población de este país en cuanto a edad, sexo y distribución geográfica, y ha sido validada para su

uso en estudios fármaco-epidemiológicos y epidemiológicos (9). Dicha fuente incluye la información de aproximadamente 4 millones de pacientes, adscritos a los médicos de atención primaria colaboradores y cuya información es enviada de forma anónima a THIN. THIN recopila y organiza esta información para ser utilizada para proyectos de investigación. La información registrada en la misma, incluye datos demográficos, detalles de las visitas del médico general, diagnósticos de referencias de especialistas y admisiones hospitalarias, resultados de pruebas de laboratorio y una sección de texto libre. Las prescripciones emitidas por el médico general se generan directamente desde el ordenador. Para codificar los diagnósticos e intervenciones quirúrgicas, los médicos de atención primaria usan los diccionarios READ (10) empleados en el sistema nacional de salud de Reino Unido (NHS) y clasificados en base a una jerarquía con cuatro términos alfanuméricos. Por otro lado se utiliza otro diccionario de fármacos basado en la clasificación Gemstrip (11), donde aparecen todas las especialidades farmacéuticas incluyendo posología, dosis y duración.

3.3. Determinación de las cohortes de estudio

El período de estudio para la identificación de ambas cohortes comenzó en enero de 2000 y finalizó en diciembre de 2009. Como criterio de inclusión y para asegurar la calidad de la información se requirió que los individuos cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- Tener entre 40 y 84 años de edad
- Estar adscritos con el médico de atención primaria durante al menos 2 años, y tener un historial de recetas computarizadas por lo menos 3 años antes.
- No haber recibido ninguna receta de AAS, ni tener diagnóstico de cáncer.

La fecha en que un individuo cumplió todos estos criterios de inclusión fue considerada como fecha de ingreso en el estudio, y comenzó por tanto su participación en el mismo. Los sujetos fueron seguidos desde la fecha de entrada en el estudio, hasta uno de los siguientes criterios de censura (parando su seguimiento en el primero que ocurriese):

- Primera prescripción de dosis bajas de AAS
- Diagnóstico de cáncer
- Cumplir 85 años
- Muerte
- Final del período de estudio (Diciembre 2009).

Hubo un total de 87893 miembros que recibieron al menos una receta de AAS durante dicho seguimiento.

3.4 Selección de la cohorte de comparación

Para emular el diseño de los ensayos clínicos (análisis por intención de tratar); para la selección de la cohorte de comparación (no expuesta a AAS), por cada participante que recibía AAS durante el seguimiento de estudio (cohorte AAS), se buscó e identificó otro participante procedente de la población de estudio coincidiendo con la edad, el sexo y el número de visitas al médico de atención primaria en el año anterior (a fecha de prescripción de AAS), con la única diferencia de estar libre de AAS (emparejamiento individual). Finalmente, **la cohorte de AAS como la cohorte de comparación incluyeron un total de 87893 sujetos**, cada uno.

Una vez que los individuos de la población del estudio se asignaron a una de las dos cohortes, ya no fueron elegibles para ser seleccionado de nuevo como miembro de ninguna de las dos cohortes en cualquier momento después de esa fecha. Es por ello que el diseño por intención de tratar, se basa en el tratamiento inicial asignado y no tiene en cuenta el tratamiento eventualmente recibido durante la duración del estudio.

3.5. Seguimiento de la aparición de Cáncer de Próstata

Se realizó un seguimiento hasta la aparición del cáncer de próstata en ambas cohortes. Cabe destacar que durante este seguimiento, y debido a los criterios de elegibilidad (es decir, las brechas de información en sus archivos computarizados) se excluyeron un total de 52 pacientes en la cohorte expuesta y 87 en la cohorte no expuesta del estudio. Así, las cohortes finales del estudio incluyeron un total **de 87841 individuos en la cohorte expuesta y 87980 individuos en la cohorte no expuesta.**

Todos los miembros del estudio de la cohorte AAS y cohorte de comparación fueron seguidos desde la fecha de emparejamiento (fecha de AAS y fecha de asignación de cohorte de comparación) hasta la primera ocurrencia de cualquiera de los siguientes puntos:

- Diagnóstico registrado de Cáncer de Próstata.
- Edad de 90 años
- Muerte
- Fin del período de estudio (31 de diciembre de 2011)

Nota: En el seguimiento del cáncer de próstata, utilizamos el 31 de diciembre de 2011 como fecha de finalización del seguimiento y 90 años como límite de edad superior. Como se mencionó anteriormente, no se censuró por AAS de dosis baja en la cohorte no expuesta, ya que el análisis se basa en la asignación inicial del tratamiento (la fecha en que un individuo fue seleccionado como miembro de la cohorte ASA o como cohorte de comparación, partido de un Miembro de la cohorte expuesta).

3.6 Variables de ambas poblaciones

Con el objetivo de describir ambas poblaciones, al igual que, determinar los factores de riesgo asociados al desarrollo de cáncer de próstata se seleccionaron e identificaron las siguientes variables, mostradas a continuación. La recogida de información de las historias clínicas incluyó toda la información hasta el comienzo del seguimiento, priorizando la entrada más cercana al mismo. Éstas fueron:

1. Variables relacionadas con el *estilo de vida*:

- Edad
- Índice de masa corporal (IMC), definido como peso/talla²
- Tabaquismo (categorizado en no fumadores, fumadores actuales y ex fumadores)
- Consumo de alcohol (categorizado en unidades por semana)
- Hábitat (urbano vs. rural)
- Nivel socioeconómico (categorizado en Bueno, Necesitado y Muy necesitado)

2. En relación a comorbilidad, se recogieron las siguientes patologías:

- Enfermedades mentales (depresión, ansiedad)
- Enfermedades metabólicas (diabetes, hiperlipidemia)
- Osteoartritis
- Enfermedades del aparato genitourinario (hiperplasia benigna de próstata (HBP), prostatitis)
- Vasectomía (cirugía menor indicado en tratamiento de esterilidad)
- Enfermedades de transmisión sexual (ETS)

3. En cuanto al uso de medicamentos, se recogió el uso de:

- Antidepresivos
- Anticoagulantes

- Estatinas
- Hipnóticos

Para describir la exposición a los diferentes tratamientos farmacológicos, el uso de los fármacos se categorizó teniendo en cuenta las siguientes ventanas temporales:

- **No uso:** Cuando no se registró uso del fármaco en ningún momento previo a la fecha de comienzo de seguimiento.
- **Uso en el año previo:** Uso del fármaco desde los 30 días previos a la fecha de comienzo de seguimiento hasta 365 días.
- **Uso más allá de año previo:** Uso del fármaco de los 366 días en adelante.

3.7. Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo, donde se describen ambas poblaciones, calculando media y proporciones (variables categóricas). A los datos desconocidos de cada variable se les asignó una categoría independiente. Se calculó la tasa de incidencia expresada en 1000 personas-año y su intervalo de confianza (IC) al 95%, por cada tipo de cohorte, al igual que por estratos de edad. Para el cálculo de los predictores asociados al desarrollo de cáncer de próstata, se llevó a cabo un análisis de supervivencia y cálculo el Hazard Ratio (HR) de cáncer de próstata y su intervalo de confianza al 95% (IC 95%) ajustado por los siguientes factores de confusión: la edad, visitas al médico en el año previo, tipo de cohorte, tabaquismo, IMC, historia familiar de cáncer de próstata, HBP, vasectomía, prostatitis e infecciones de transmisión sexual mediante regresión de COX, usando el paquete estadístico STATA versión 12.

4. RESULTADOS

4.1 Caracterización de ambas cohortes

Nuestra población estuvo comprendida por dos cohortes, la cohorte de exposición a aspirina a bajas dosis ASA, con un total de 87841 hombres y 87980 hombres en la cohorte de comparación. Ambas cohortes fueron emparejadas por la edad (rango comprendido entre los años 40-84) siendo el grupo mayoritario en ambas aquellos hombres con edad comprendida entre los años 60-70. La edad media en ambas cohortes fue de 62.6 años.

La **Tabla 1** recoge los factores demográficos y de estilo de vida y también muestra las principales comorbilidades en ambas cohortes, separadamente. En

relación a los hábitos de vida, más de un tercio de los pacientes de ambas cohortes presentaron sobrepeso (IMC 24,9-29,9), mientras que el 17.3% de los pacientes de la cohorte de AAS presentaron obesidad (IMC >30) vs. un 25.7% en la cohorte de comparación. La proporción de fumadores actuales es un 3% mayor en la cohorte AAS que en la de comparación (23,4% frente a un 20,4%, respectivamente).

Respecto al consumo de alcohol, se encontró una mayor proporción de no bebedores (ninguna unidad por semana (ups) en la cohorte de AAS comparado con la cohorte comparación (10,5% frente a un 9,1%, respectivamente). Mientras que en lo referente al consumo de éste, la proporción fue muy similar en ambas cohortes. En cuanto al nivel socioeconómico, la población necesitada es la más frecuente en ambas cohortes (19.6% vs. 19%), y en cuanto al hábitat predomina el urbano (62.6% vs. 62.2%).

En relación a comorbilidades, la osteoartritis fue la comorbilidad más frecuente en ambas cohortes (26,6% en AAS frente al 22,8% en comparación), seguida de la diabetes, la cual fue más frecuente en la cohorte AAS que en la de comparación (21,8% vs. 8,2%) e hiperlipidemias (19,5% vs. 12,3%). La distribución de patologías relacionadas con el aparato genitourinario fue similar en ambas cohortes (**Tabla 1**).

Tabla 1. Características demográficas, estilo de vida y comorbilidades en ambas cohortes

Características	Cohorte ASA a bajas dosis N= 87841		Cohorte Comparación N= 87980	
	N	%	N	%
Edad (años)				
40-59	33243	37.8	33506	38.1
60-69	30960	35.2	31037	35.3
70-79	18912	21.5	18694	21.2
80-89	4726	5.4	4743	5.4
IMC (kg/m²)				
15-19.9	1954	2.2	1512	1.7
20-24.9	22238	25.3	18333	20.9
25-29.9	32971	37.5	34518	39.3
30 y más	15195	17.3	22531	25.7

Desconocido	15622	17.8	10947	12.5
Consumo de tabaco				
No fumadora	29711	33.8	34724	39.5
Fumadora actual	20523	23.4	17975	20.4
Ex-fumadora	33540	38.2	29647	33.7
Desconocido	4067	4.6	5634	6.4
Alcohol (unidades semana)				
No uso	9221	10.5	8002	9.1
1-9 ups	34712	39.5	33622	38.2
10-20ups	18235	20.8	18186	20.7
20 y mas ups	8463	9.6	8106	9.2
Desconocido	3585	4.1	3199	3.6
Nivel socioeconómico				
Bueno	3299	3.8	3986	4.5
Necesitado 1	22431	25.5	24897	28.3
Necesitado 2	19768	22.5	20690	23.5
Necesitado 3	17229	19.6	16736	19.0
Muy necesitado	14716	16.8	13383	15.2
Desconocido	10398	11.8	8288	9.4
Hábitat				
Urbano	54968	62.6	54745	62.2
Ciudad	10368	11.8	10914	12.4
Rural	6208	7.1	6683	7.6
Desconocido	16297	18.6	15638	17.8
Comorbilidades				
Depresión				
No	73661	83.9	75796	86.2
Si	14180	16.1	12184	13.8
Ansiedad				
No	77725	88.5	79137	89.9
Si	10116	11.5	8843	10.1
Hiperlipidemia				
No	70725	80.5	77126	87.7
Si	17116	19.5	10854	12.3
Osteoartritis				
No	64505	73.4	67907	77.2
Si	23336	26.6	20073	22.8

Diabetes					
	No	68683	78.2	80793	91.8
	Si	19158	21.8	7187	8.2
HBP					
	No	81864	93.2	82490	93.8
	Si	5977	6.8	5490	6.2
Prostatitis					
	No	86607	98.6	86802	98.7
	Si	1234	1.4	1178	1.3
Vasectomía					
	No	76687	87.3	76143	86.5
	Si	11154	12.7	11837	13.5

La **Tabla 2** recoge el consumo de fármacos en ambas cohortes previo al seguimiento de cáncer de próstata. Respecto al consumo de estatinas, la proporción de usuarios en el año anterior al seguimiento, fue el doble en la cohorte de AAS respecto a la cohorte de comparación (23.9% vs. 12.6%). La prevalencia de uso de anticoagulantes en el año previo, no superó el 5% en ninguna de ambas cohortes (1.8% vs 2,9%). Por último, en relación a fármacos utilizados para el sistema nervioso central, como son los antidepresivos o los hipnóticos, la prevalencia de uso en el año previo fue similar en ambas cohortes: 7.2% vs. 6.6% para antidepresivos y 3.6% vs. 3.2% para hipnóticos.

Tabla 2. Consumo de fármacos para ambas cohortes

Consumo de medicamentos	Cohorte ASA a bajas dosis		Cohorte Comparación	
	N= 87841		N= 87980	
	N	%	N	%
ANTIDEPRESIVOS				
No uso	66286	75.5	70023	79.6
Uso en el año previo	6287	7.2	5785	6.6
Uso más allá del año previo	11737	13.4	8825	10.0

ANTICOAGULANTES				
No uso	84472	96.2	84361	95.9
Uso en el año previo	1568	1.8	2530	2.9
Uso más allá del año previo	1117	1.3	659	0.7
ESTATINAS				
No uso	62415	71.1	74683	84.9
Uso en el año previo	20951	23.9	11094	12.6
Uso más allá del año previo	1602	1.8	814	0.9
HIPNÓTICOS				
No uso	70292	80.0	73001	83.0
Uso en el año previo	3147	3.6	2818	3.2
Uso más allá del año previo	11406	13.0	8752	9.9

4.2 Seguimiento a cáncer de próstata y tasa de incidencia.

Durante el seguimiento a cáncer de próstata, se identificaron un total de 2257 casos de cáncer de próstata en la cohorte de AAS y 2827 en la cohorte de comparación. La media de seguimiento, expresada en años, fue de 6,1 años en la cohorte de AAS y 5,5 años en la cohorte de comparación. La tasa de incidencia global de cáncer de próstata, expresada en 1,000 hombres-año, fue de 4,99 casos (IC 95%: 4,86-5,13), siendo ligeramente superior en la cohorte de comparación 5,88 (IC 95%:5,67-6,10) comparado con la cohorte de AAS 4,20 (IC 95%: 4,03-4,38) (**Figura 1**)

Se llevó a cabo un análisis estratificando por edad, dividiendo a la población por rango de edades (cada 10 años) entre los 40 a 90 años. La tasa de incidencia fue aumentando con el aumento de la edad en ambas cohortes, siendo el pico de incidencia más alto en el estrato de 80 y más años con 8,26 para la cohorte de AAS y 10,00 para la cohorte de comparación (**Figura 2**).

Figura 1 Nelson Alean incidencia acumulada de cáncer de próstata total y por tipo de cohorte.

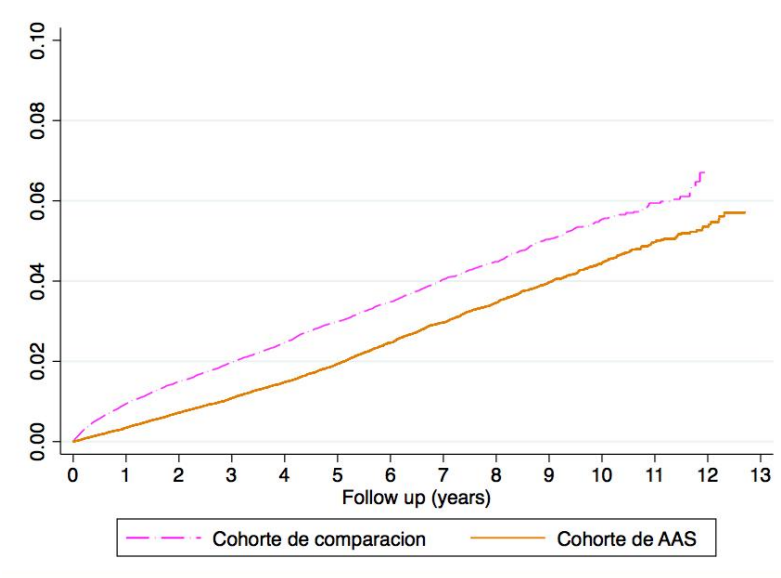
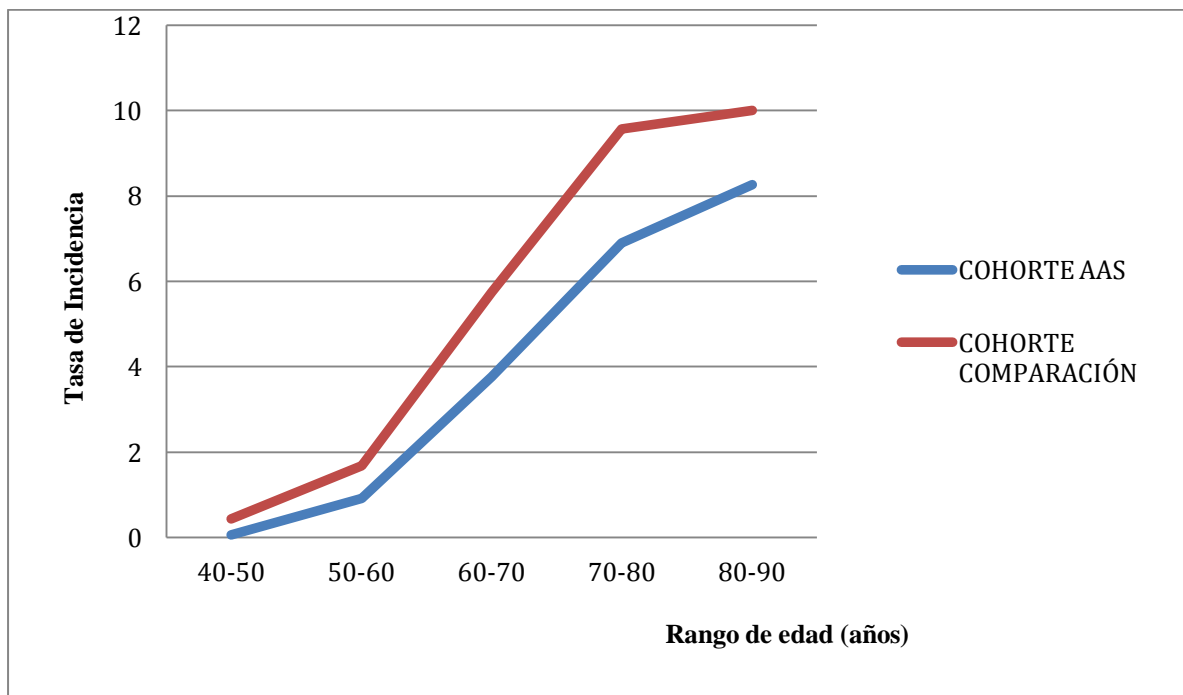


Figura 2 Tasa de incidencia cáncer de próstata por edad.



4.4 Factores predictores del cáncer de próstata.

La **Tabla 4** recoge los principales factores predictores asociados tanto con un aumento como con disminución de riesgo de desarrollo de cáncer de próstata. Aquellos que comenzaban la terapia de AAS a baja dosis, mostraron una disminución del riesgo de cáncer de próstata de casi un 30% (HR de 0.72 (IC 95%: 0.68-0.76)).

En referencia a la edad, se observó un gradiente dosis respuesta, aumentando el riesgo de cáncer de próstata con el incremento de edad: comparado con hombres menores de 60 años, aquellos con una edad entre 60-69 años presentaron un HR = 3.43 (IC 95%: 3.14-3.74), 4.95 (observó 4.52-5.43) aquellos con una edad de 70-79 años y 5.76 (IC 95%: 5.07-6.53) para los mayores de 80 años.

Respecto a los hábitos de vida, comparado con los fumadores el hábito tabáquico no se asoció con un aumento de riesgo de cáncer de próstata (HR= 0,82 (IC 95%: 0.75-0.89)). Tampoco se observó una tendencia clara con el IMC, no mostrando ninguna asociación el sobrepeso (HR= 0.96 (IC 95%: 0.89-1.03)), en comparación con individuos con normopeso; no así la obesidad, presentando una asociación protectora (HR= 0.80 (IC 95%: 0.73-0.87)). En referencia al consumo de alcohol, no se observó una tendencia clara, por ejemplo aquellos que consumían entre 10-20 ups presentaron un HR de 1.18 (IC 95%: 1.06-1.32) comparado con no bebedores, mientras que aquellos que consumían entre 21-41 ups o más de 42 no presentaron un aumento de riesgo (HR de 1.11 (IC 95%: 0.97-1.26) y 0.96 (IC 95%: 0.79-1.17))

En cuanto a las enfermedades de transmisión sexual, éstas no mostraron asociación con el desarrollo de cáncer de próstata (HR= 1.00 (IC 95%: 0.84-1.19)). En referencia a la patología prostática, tanto la HBP como la prostatitis se asociaron con un aumento de riesgo de cáncer de próstata (HR= 1,37(IC 95%: 1.26-1.50) y 1,24 (IC 95%: 1.01-1.51) respectivamente). Mientras que la vasectomía no se asoció de forma significativa (HR= 0.96 (IC 95%: 0.87-1.06))

Finalmente, la historia familiar prostática demostró ser un claro factor de riesgo en el desarrollo del cáncer de próstata (HR= 2,29 (IC 95%: 0.74-7.11))

Tabla 4. Factores predictores en relación a características de estilo de vida, comorbilidad y uso de medicamentos asociados con el desarrollo de cáncer de próstata.

Características Basales	NO CANCER DE PRÓSTATA N= 170724		CÁNCER PRÓSTATA N= 5097		HR* (IC 95%)	
	N	%	N	%		
Tipo de cohorte						
Comparación	85147	49.9	2833	55.6	1	
AAS cohorte	85577	50.1	2264	44.4	0.72(0.68-0.76)	
Edad (años)						
40-59	66078	38.7	671	13.2	1	
60-69	59832	35.0	2165	42.5	3.43(3.14-3.74)	
70-79	35774	21.0	1832	35.9	4.95(4.52-5.43)	
80-89	9040	5.3	429	8.4	5.76(5.07-6.53)	
IMC (kg/m²)						
15-19,99	3388	2.0	78	1.5	0.83(0.66-1.04)	
20-24,99	39233	23.0	1338	26.3	1	
25-29,99	65388	38.3	2101	41.2	0.96(0.89-1.03)	
30 y mas	36936	21.6	790	15.5	0.80(0.73-0.87)	
Desconocido	25779	15.1	790	15.5	0.94(0.85-1.04)	
Tabaquismo						
No Fumadora	62357	36.5	2078	40.8	1	
Fumadora Actual	37689	22.1	809	15.9	0.82(0.75-0.89)	
Ex fumadora	61337	35.9	1850	36.3	0.91(0.85-0.97)	
Desconocido	9341	5.5	360	7.1	0.96(0.84-1.10)	
Alcohol (unidades/semana)						
0	16753	9.8	470	9.2	1	
1-9 ups	66156	38.8	2178	42.7	1.15(1.04-1.27)	
10-20 ups	35380	20.7	1041	20.4	1.18(1.06-1.32)	
21-41 ups	16150	9.5	419	8.2	1.11(0.97-1.26)	
42 ups	6661	3.9	123	2.4	0.96(0.79-1.17)	
Desconocido	29624	17.4	866	17.0	1.07(0.94-1.21)	

Visitas al médico en el año previo						
	0-4	34351	20.1	1053	20.7	1.04(0.96-1.13)
	5-9	54485	31.9	1667	32.7	1.07(0.99-1.17)
	10-14	42167	24.7	1294	25.4	1.04(0.94-1.16)
	15-19	18738	11.0	541	10.6	1.00(0.90-1.12)
	20 y mas	20983	12.3	542	10.6	1.04(0.96-1.13)
Enfermedades de transmisión sexual						
	No	165649	97.0	4969	97.5	1
	Si	5075	3.0	128	2.5	1.00(0.84-1.19)
HBP						
	No	159884	93.7	4470	87.7	1
	Si	10840	6.3	627	12.3	1.37(1.26-1.50)
Vasectomía						
	No	148197	86.8	4633	90.9	1
	Si	22527	13.2	464	9.1	0.96(0.87-1.06)
Prostatitis						
	No	168411	98.6	4998	98.1	1
	Si	2313	1.4	99	1.9	1.24(1.01-1.51)
Historia familiar prostática						
	No	170643	100.0	5094	99.9	1
	Si	81	0.0	3	0.1	2.29(0.74-7.11)

*Modelo ajustado por la edad, visitas al médico en el año previo, tipo de cohorte, tabaquismo, IMC, historia familiar de cáncer de próstata, HBP, vasectomía, prostatitis e infecciones de transmisión sexual.

5. DISCUSIÓN

En nuestro estudio se identificó una cohorte compuesta por 87893 hombres que comenzaban el tratamiento de AAS a bajas dosis, entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2009 en el Reino Unido, usando para ello una base de datos poblacional de atención primaria (THIN). Por cada participante que recibía AAS durante el periodo de estudio, se seleccionó una cohorte de comparación, emparejada por edad y se realizó un seguimiento a cáncer de próstata en ambas poblaciones. Este estudio tuvo como objetivo principal estudiar el posible papel del uso de AAS a baja dosis con el desarrollo de cáncer de próstata.

En el Reino Unido, el acceso a la atención médica es universal y las recetas son gratuitas para las personas de 60 años o más. Se ha demostrado previamente que los pacientes más jóvenes son significativamente más propensos que los pacientes de edad

más avanzada, a obtener fármacos de venta libre a dosis baja. Sin embargo, el rango de edad de la población de pacientes en la que la dosis baja de aspirina es más común pertenece a los mayores de 60 años, entre los que se encuentra la población objeto de estudio (media de edad 62.6 años).

El cáncer de próstata es la principal patología sexual masculina aparece en aproximadamente el 50% de los hombres mayores de 70 años según la OMS y es el segundo cáncer más frecuente entre los hombres, con aproximadamente 899.000 nuevos casos al año en el mundo (2). Este resultado parece estar en línea con los estudios de la asociación española contra el cáncer *aecc*, donde se reporta como este tipo de cáncer tanto en Europa y en España es el primero en número de diagnósticos (436.500 en 2012 y 32.641 en 2014, respectivamente) (2). En el año 2012, España presentó una tasa de incidencia ajustada a la población estándar europea ligeramente inferior a la media europea (103,4 vs 110,8 por 100.000) (2). Estos datos también se encuentran reflejados en nuestro estudio, en el cual se observó una tasa de incidencia de cáncer de próstata similar entre las dos cohortes y con un incremento en aquellos hombres con una edad comprendida entre 70-89 años.

Durante el seguimiento a cáncer de próstata la tasa de incidencia global de cáncer de próstata fue de 4,99 casos por cada 1,000 hombres-año en la cohorte de AAS, siendo ligeramente superior (5,88 casos) en la cohorte de comparación, demostrando una reducción del riesgo de casi un 30%. La aspirina, a baja dosis, es ampliamente utilizada como prevención secundaria de patología isquémica cardiovascular o accidente cerebrovascular en determinados pacientes. Por otro lado, cada vez son más numerosos los estudios que demuestran su posible papel quimio-profiláctico convirtiéndola en una de las promesas más interesantes en la prevención del cáncer. En 2011, por ejemplo, un metaanálisis, que incluyó ocho estudios, en los que se comparó el riesgo de morir de cáncer entre participantes que tomaron aspirina diariamente al menos durante 5 años, con respecto a quienes no tomaron aspirina, observaron como el consumo de aspirina, redujo el riesgo de morir de cáncer en aproximadamente un 20% (7). La reducción más grande del riesgo se observó en los cánceres gastrointestinales, en particular en el cáncer color rectal. El estudio también mostró otras reducciones no tan pronunciadas del riesgo de varios cánceres comunes, incluidos los cánceres de pulmón y de próstata (7) (12). En el presente estudio se ha observado como los pacientes que comenzaban la terapia de aspirina mostraron una

disminución del riesgo de cáncer de próstata de casi un 30% frente a los que no la tomaron.

En cuanto a otros factores de riesgo asociados al cáncer de próstata, cabe destacar la edad, donde el presente estudio demuestra una tendencia de aumento de riesgo con el incremento de ésta, como también podemos ver en el estudio recogido por Ferrís y colaboradores (13) donde se muestra que los principales factores de riesgo constitucionales son: edad (antes de los 50 años se diagnostican menos del 0,7% de estas neoplasias y en mayores de 65 años, entre el 75-85%), factores genéticos, familiares y hereditarios (los síndromes familiares engloban el 13-26% de todos los cánceres de próstata, de los cuales el 5% se heredan de forma autosómica dominante), hormonales (es un tumor hormono-dependiente), antropométricos (la obesidad incrementa el riesgo), perinatales, hipertensión arterial y diabetes tipo 2.

En relación a los factores de estilo de vida, como son el consumo de tabaco y el alcohol, de acuerdo con la mayoría de estudios no se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa entre el hábito de fumar y de consumir alcohol con el cáncer de próstata, no obstante algunas investigaciones han vinculado el fumar con un posible aumento pequeño en el riesgo de morir a causa de cáncer de próstata (14). Sin embargo, el presente estudio no ha podido demostrar esta asociación, pudiendo explicarse, en parte, por las poblaciones tan homogéneas utilizadas. Por último y con respecto a la patología prostática, tanto HBP como la prostatitis se asociaron con un aumento de riesgo de cáncer de próstata mientras que la vasectomía no se asoció de forma significativa. Algunos estudios han sugerido que los hombres que se han sometido a una vasectomía presentan un riesgo ligeramente mayor de cáncer de próstata, aunque otros estudios no encontraron dicha asociación, quedando esta asociación controvertida y sujeta a futuros estudios (14).

La historia familiar de cáncer de próstata ha demostrado ser el factor de riesgo más importante, con un aumento del riesgo de más del doble comparado con individuos sin antecedentes. (HR: 2,29 (IC 95%:(0,74-7.11)). El cáncer de próstata tiene una importante carga genética, mutaciones que se heredan de forma autosómica dominante en ciertos genes, aumentan el riesgo a sufrir esta neoplasia (14)

5.1 Limitaciones y fortalezas del presente estudio

Una de las fortalezas fundamentales de este estudio es la fuente de información, THIN, una base de datos poblacional representativa de la población de Reino Unido y validada en múltiples ocasiones para la realización de estudios epidemiológicos y fármaco-epidemiológicos. Dado que el modelo británico de salud, es de cobertura universal, esto coloca al médico de atención primaria como la primera puerta de entrada al sistema y por tanto toda la información es recabada por él mismo. Este hecho, sumado a la recogida rutinaria de datos de los pacientes, da lugar a una gran cantidad de información de tipo diagnóstica, terapéutica y de laboratorio, datos que permiten luego ser analizados como posibles factores de riesgo en determinadas asociaciones como la del presente estudio, información que se ve limitada con otro tipo de fuentes de información. No obstante el presente estudio no está exento de determinadas limitaciones entre las que destacan el análisis de duración y dosis de AAS, determinadas características que pueden ejercer un papel como factores de riesgo (i.e. información genética, dieta) no disponibles de forma homogénea o automática en la base de datos. Pese a estas limitaciones, el presente estudio está en línea con otros factores de riesgo bien establecidos como son la edad y tener una historia familiar. Por último se debe destacar que THIN solo recoge la información de prescripciones realizadas por el médico, limitando la capacidad de recoger aquellos medicamentos obtenidos sin receta, aunque estudios previos utilizando la misma fuente de información han demostrado el bajo impacto de uso sin receta de AAS en población adulta en Reino Unido (15), descartando, por tanto en mayor medida, la posibilidad de introducción de sesgo de mala clasificación de exposición de aspirina.

Futuros estudios con un mayor tiempo de seguimiento y con diseños y análisis estadísticos más avanzados, son necesarios para demostrar el papel que ejerce el AAS en el desarrollo de cáncer de próstata, así como, posibles factores de riesgo no encontrados de forma significativa en el presente estudio o no evaluados.

6. CONCLUSIÓN

Según el presente estudio podríamos concluir que el consumo de aspirina a bajas dosis parece demostrar ser un factor de protección frente al desarrollo de cáncer de próstata en pacientes masculinos mayores de 40 años. En cuanto al aumento de la tasa de incidencia, fue aumentando con el aumento de la edad en ambas cohortes, siendo el pico de incidencia más alto en el estrato de 80 y más años.

Centrándonos en la exposición de interés, aspirina, de cara al futuro sería interesante llevar a cabo estudios a gran escala, con el fin de demostrar el papel del AAS en el riesgo de incidencia de cáncer prostático, teniendo en cuenta la influencia de la dosis, la duración respuesta, la indicación de aspirina (prevención primaria vs. secundaria), y si el pronóstico, en términos de mortalidad, se ve influido por la exposición de ésta. Paralelamente a la ampliación de dicho conocimiento, estudios sobre seguridad de AAS a baja dosis a largo plazo son necesarios, para poder establecer decisiones clínicas basadas en la evidencia que midan el balance riesgo-beneficio y su uso seguro a largo plazo.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Portal Dmedicina.com 2017 Unidad Editorial Revistas, S.L. 24 Agosto 2015, *Sobre el cáncer de próstata*. [en línea].
Disponible en: <http://www.dmedicina.com/enfermedades/cancer/cancer-prostata.html>. [Consultado Enero 2017].
2. Asociación española contra el cáncer (aecc) 23 Nov. 2015, Sobre la incidencia del cáncer de próstata [en línea].
Disponible en:
<https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/cancerdeprostata/Paginas/incidencia.aspx>. [Consultado Enero 2017]
3. Granado S. Orden Servicio de Medicina Preventiva y Gestión de Calidad. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. 2006; 30. Capítulo 6: 574-582

4. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Cima: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea].. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/42991/FichaTecnica_42991.html. [Consultado en Enero 2017]
5. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2015; 37 (3): 267-315
6. Patrignani P, Patrono C. Aspirin and Cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 30; 68(9):967-976
7. Elwood P, Morgan G, Pickering J, Galante J, Weightman A, 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(4).
8. Blak B, Thompson M, Dattani H, Bourke A. Generalisability of The Health Improvement Network (THIN) database: demographics, chronic disease prevalence and mortality rates. *Journal of Innovation in Health Informatics*. 2011; 19(4): 251-255
9. Bourke A, Dattani H, Robinson M. Feasibility study and methodology to create a quality-evaluated database of primary care data. *Journal of Innovation in Health Informatics* 2004; 12(3): 171-177.
10. Tomado de: <https://data.gov.uk/dataset/uk-read-code> [consultado en diciembre 2016].
11. Tomado de: <http://www.resip.co.uk/gemscript> [consultado en diciembre 2016].
12. NCI National Cancer Institute (NCI), the U.S. “No es tarea fácil determinar si la aspirina reduce el riesgo de cáncer” [en línea]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/investigacion/aspirina>. [Consultado en Enero 2017].

13. Ferrís J, García J, Berbel O, Ortega J. A. *Actas Urológicas Españolas*, 35, *Capítulo 5*: 282-288.
14. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Mottet N, Schmid H-P, van der Kwast T, Wiegel T, Zattoni F. European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer PubMed. 2010.
15. Cea Soriano L, Soriano-Gabarró M, García Rodríguez LA. Validation of low-dose aspirin prescription data in The Health Improvement Network: how much misclassification due to over-the-counter use? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016 Apr;25(4):392-8