



Diputación de Palencia



Universidad de Valladolid

Escuela de Enfermería de Palencia
"Dr. Dacio Crespo"

GRADO EN ENFERMERÍA
Curso académico (2017-18)

Trabajo Fin de Grado

**Relación existente entre la inflamación
crónica y el cáncer**

Revisión bibliográfica

Alumno: Diego Quesada Cifuentes

Tutora: Mónica Fernández Salim

Julio, 2018

ÍNDICE

1. Resumen	3
2. Introducción y objetivos	5
2.1 Breve historia del cáncer	5
2.2 Fisiología	6
2.2.1 El cáncer	6
2.2.2 La inflamación	9
2.3 La situación del cáncer en la actualidad	10
2.4 Justificación y objetivos	11
3. Materiales y métodos	13
4. Resultados y discusión	19
4.1 ¿Existe realmente dicha relación?	19
4.2 ¿Cómo se produce el paso de la inflamación crónica al cáncer?	20
4.3 ¿Se puede prevenir el cáncer tratando la inflamación?	26
5. Conclusiones	29
6. Bibliografía	30
7. Anexos	35
- Anexo I	36
- Anexo II	37
- Anexo III	38
- Anexo IV	39

1. RESUMEN

Desde que Virchow descubriese la existencia de leucocitos en el microambiente tumoral, la teoría de que la inflamación crónica es responsable de un incremento en las probabilidades de padecer cáncer se ha ido consolidando. La inflamación lleva consigo la infiltración de células inflamatorias y sus correspondientes mediadores de la inflamación. Si se produce un descontrol de éstas, se genera un microambiente adecuado para que se produzca una carcinogénesis y su correspondiente progresión.

La relación entre el cáncer y una inflamación crónica previa ha cambiado el punto de vista del tratamiento del cáncer, ya que con el paso del tiempo los tratamientos, principalmente los quimiopreventivos, se están centrando en controlar la inflamación. Esto se produce ya que la influencia de la inflamación en el origen y progresión del cáncer ha pasado a ser un asunto de elevado interés fruto del elevado potencial diagnóstico y terapéutico de su empleo. De cara al futuro, se espera que el conocer más a fondo esta relación conlleve a la mejora de los tratamientos.

El fármaco más empleado para la quimioprevención en la actualidad es la aspirina (AAS), ya que distintos estudios avalan su funcionamiento en la prevención de cánceres relacionados con la inflamación. Esto es producido principalmente por la cualidad que tiene la aspirina de inhibir la ciclooxigenasa (COX-2), mediador en la generación de prostaglandinas.

Para la realización de esta revisión bibliográfica se han revisado diferentes artículos obtenidos en las principales bases de datos, al mismo tiempo que se ha obtenido información de las distintas asociaciones españolas sobre el cáncer.

Palabras clave

Cáncer; Inflamación; Citoquinas; Prevención

ABSTRACT

Since Virchow discovered the existence of leukocytes in the tumor microenvironment, the theory that chronic inflammation is responsible for an increase in the chances of developing cancer has been consolidated. Inflammation involves the infiltration of inflammatory cells and their corresponding mediators of inflammation. If there is a lack of control of these, a suitable microenvironment is generated to produce oncogenesis and its corresponding progression.

The relationship between cancer and previous chronic inflammation has changed the point of view of cancer treatment, since over time treatments, mainly chemopreventives, are focusing on controlling inflammation. This occurs because the influence of inflammation on the origin and progression of cancer has become a matter of high interest due to the high diagnostic and therapeutic potential of its use. Looking to the future, it is expected that knowing this relationship more thoroughly will lead to the improvement of treatments.

The most commonly used drug for chemoprevention is aspirin (ASA), since different studies support its operation in the prevention of cancers related to inflammation. This is mainly produced by the quality that aspirin has of inhibiting cyclooxygenase (COX-2), mediator in the generation of prostaglandins.

In order to carry out this bibliographic review, different articles obtained in the main databases have been reviewed, at the same time as information has been obtained from the different Spanish associations on cancer.

Keywords

Neoplasms; Inflammation; Cytokines; Prevention

2. INTRODUCCIÓN

Desde el siglo XIX, concretamente en el año 1863, ha habido indicios de la existencia de una relación muy significativa entre el cáncer y la inflamación. Esto fue posible gracias a Rudolf Virchow (1821-1902), patólogo considerado pionero en destacar este vínculo. ⁽¹⁻³⁾

Su hipótesis consistía en que las alteraciones en el tejido conectivo daban lugar a una inflamación crónica con capacidad de influir en el desarrollo tumoral, basándose en la presencia de leucocitos en las zonas tumorales. ^(1,2)

No fue hasta la primera década del siglo XXI, cuando se supo con certeza que la inflamación tenía un papel determinante en la tumorigénesis, pues en la actualidad se considera como una evidencia que un entorno inflamatorio es fundamental para el desarrollo de todos los tumores. ^(2,3)

En el artículo de *Balkwill F. & Mantovani A.* titulado "*Inflammation and cáncer; back to Virchow?*" ⁽⁴⁾ se puede apreciar una frase que resume el tema a tratar en esta revisión bibliográfica:

"If genetic damage is "the match that lights the fire" of cáncer, inflammation provides "the fuel that feeds the flames".

"Si el daño genético es "el fósforo que enciende el fuego" del cáncer, la inflamación proporciona "el combustible que alimenta las llamas".

2.1 Breve historia del cáncer

El cáncer no es una enfermedad actual. Ya en el antiguo Egipto, se pueden apreciar en papiros, que giran en torno al año 1600 a.C., que ya hablaban de él.

En Grecia, el médico Hipócrates se considera la primera persona en denominar al cáncer con la palabra *carcinos*. Esta información se remonta al siglo V a.C. e indica que por entonces el cáncer ya era un tema a tratar.

En Italia, el anatomista Giovanni Morgagni en el año 1761, realizó la primera autopsia a un paciente que padecía cáncer, la cual aportó la información necesaria para poder asentar las bases del estudio del cáncer (oncología).

No fue hasta el siglo XVIII cuando el británico John Hunter sugirió que se podría operar el tumor. En el siglo XIX con la invención del microscopio moderno se comenzó a estudiar más a fondo el cáncer. ⁽⁵⁾

2.2 Fisiología del cáncer y de la inflamación

2.2.1 Fisiología del cáncer

El cáncer es el término empleado para englobar todas las enfermedades cuyo origen se rige en que algunas de las células del organismo comienzan a dividirse de forma descontrolada (carcinogénesis) y se diseminan a los tejidos de alrededor.

El cáncer puede iniciarse en cualquier célula del organismo. Estas sufren un proceso ordenado de crecimiento, división y muerte (apoptosis) cuando envejecen o se dañan (Figura 1). Cuando mueren su lugar es reemplazado por nuevas células. Cuando este orden se ve alterado, la célula vieja o dañada no muere cuando debería, y comienza a dividirse sin detenerse formando una masa de tejido que se denomina tumor. ⁽⁶⁾

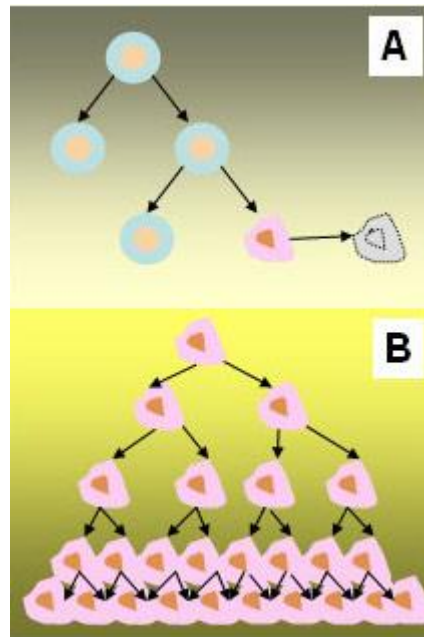


Figura 1. División celular normal y descontrolada. A. Se aprecia como la célula sufre un proceso ordenado de nacimiento, división y muerte. B. Una célula que sufre una división descontrolada, ocasionando un tumor.⁽⁶⁾

El tumor se considerará maligno cuando tenga la capacidad de crecer y extenderse a los tejidos circundantes. En ocasiones, durante este crecimiento descontrolado, alguna célula cancerígena puede trasladarse a través del sistema sanguíneo, o por el sistema linfático a lugares más alejados del foco inicial, formando así tumores en zonas distantes.^(6,7)

Los cambios genéticos detonantes de la división celular descontrolada se producen a través de la alteración de los 3 tipos de genes encargados de controlar el crecimiento y división celular normal. Estos son los proto-oncogenes, los genes supresores de tumores y los genes reparadores de DNA. Estos últimos se encargan, concretamente, de reparar el DNA de las células previamente mutadas, lo que imposibilita la opción de revertir el proceso.⁽⁶⁾

El proceso de formación del cáncer va pasando por una serie de fases. En la 1ª fase, también denominada “fase de iniciación tumoral”, los genes sufren una alteración (mutación) e inician la división descontrolada lentamente y transmiten a las nuevas

células la mutación genética. Las células de esta fase se denominan “células iniciadas”.⁽⁸⁾

En la siguiente fase, “la fase de promoción”, aumenta el número de mutaciones y las células comienzan a dividirse más rápidamente. Las células involucradas en esta fase se denominan “células promocionadas”. Hay que destacar que estas mutaciones se originan cuando se está expuesto a agentes carcinógenos, como pueden ser los rayos ultravioletas, el virus del papiloma humano o hábitos de vida insanos (como el tabaco o el alcohol). Durante la fase final, tanto las células iniciadas y promocionadas sufren nuevas mutaciones y cada vez son más anómalas. Éstas adquieren capacidad de invasión a los tejidos cercanos (local) o distales (metástasis). Para que un cáncer pueda originarse es fundamental que exista una acumulación continuada de alteraciones celulares a lo largo del tiempo.⁽⁸⁾

El tipo de cáncer se asocia en función del tejido u órgano en el cual se inicia. Aunque en cada persona el cáncer actúa de una manera concreta, se pueden distinguir distintos tipos de cáncer en función del tejido en el que se inicia.^(6,7) Los *carcincomas* son el tipo de cáncer más común, abarcando el 80 % de éstos. Se originan a partir de células epiteliales, cuya función es recubrir estructuras corporales, órganos y glándulas. Cuando el cáncer se genera a partir de tejido conectivo o conjuntivo se denomina *sarcoma*. Este tipo de cáncer afecta en su mayoría a huesos (*osteosarcoma*), aunque pueden verse afectado músculo, tejido graso o cartílago. Los cánceres originados en la médula ósea se denominan *leucemias* y los generados en tejido linfático son denominados *linfomas*.^(6,7)

Otros ejemplos de cánceres son el *mieloma múltiple* (generado en células plasmáticas), el *melanoma* (en los melanocitos), tumores de cerebro y médula espinal. Como se nombra anteriormente, pueden existir cánceres en cualquier tipo de tejidos.⁽⁶⁾

2.2.3 Fisiología de la inflamación

La inflamación es una respuesta natural empleada por el organismo con el objetivo de defenderse de agresiones, ya sean químicas, biológicas o físicas. Está constituida por la *unión* de elementos moleculares, vasculares y celulares. ⁽⁹⁻¹¹⁾

Tras la agresión, el organismo inicia una serie de procesos bioquímicos y celulares, los cuales alterarán la microvasculatura, se incrementarán el número de leucocitos en la zona, y en consecuencia se manifestarán los signos de respuesta inflamatoria aguda. ⁽¹⁰⁾

En primer lugar, en el proceso inflamatorio se genera una focalización de la respuesta en torno a la zona en la cual se genera el estímulo. Tras esto, se genera la inflamación al instante. Esto conlleva que sea un mecanismo de respuesta inespecífica, aunque *a posteriori* facilitará la actuación de los sistemas de defensa específicos.

El foco inflamatorio generado llevará en sí una atracción de células inmunes de los tejidos circundantes. También, al verse alterado el sistema vascular, conlleva la llegada de nuevas moléculas inmunes a través de la sangre. ^(9,10)

Los signos de la respuesta inflamatoria son calor, rubor, dolor e hinchazón. El *calor* y el *rubor* se producen al aumentar la cantidad sanguínea en la zona. La hinchazón es consecuencia de la acumulación de edema y células del sistema inmunológico. El *dolor* es resultado de la presión ejercida por los mediadores sobre las terminaciones nerviosas. ⁽⁹⁾

El proceso de inflamación, o también denominado respuesta inflamatoria (RI), va unido con el proceso de reparación. Esta respuesta actúa sobre el agente lesivo, destruyéndolo, atenuándolo, o lo mantiene localizado. Al mismo tiempo, se generan un conjunto de mecanismos cuya importancia es crucial a la hora de determinar el estado final del tejido afectado, ya sea determinando su cura o reconstrucción. Es

por esto por lo que, si no existiese la inflamación, sería prácticamente imposible el cerrar una herida, o controlar una infección. Cabe destacar que existen ciertas ocasiones, como es el caso de enfermedades de carácter crónico o en las alergias, que la inflamación es la responsable de la patología básica de éstas. ⁽¹⁰⁾

Las inflamaciones pueden ser agudas o crónicas. Las agudas se caracterizan por iniciarse bruscamente y terminar en un corto periodo de tiempo, cursando la gran mayoría con fiebre. ⁽¹¹⁾ Las inflamaciones crónicas, al contrario de las agudas, predominan en el tiempo. En éstas, la inflamación puede comenzar incluso sin la existencia de una lesión, ya que puede ser ocasionada por infecciones crónicas, por alteraciones del sistema inmunitario o por estados como la obesidad. Esta inflamación con el paso del tiempo puede ocasionar alteraciones en la información genética (DNA), lo cual podría ocasionar la aparición de cáncer. Es por esto por lo que los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas, como la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa padecen mayor probabilidad de padecer cáncer. ^(10,11)

2.3 La situación del cáncer en la actualidad

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad de todo el mundo. Las últimas estimaciones de la incidencia y mortalidad por cáncer para los países de la Unión Europea, UE-27 (EUCAN) y para el conjunto de todos los países del mundo (GLOBOCAN), se realizaron en el año 2012. En este año se registraron aproximadamente 14 millones de nuevos casos de cáncer en todo el mundo.

Se estima que el número de nuevos casos de cáncer a nivel mundial puede aumentar hasta un 70% en las próximas décadas, posicionándose en los 24 millones de casos anuales en el año 2035 (Tabla 1, en Anexo I). En España se espera que se pase de 215.534 casos de cáncer anuales en 2012 a 315.413 casos en el 2035, incrementándose casi un 50% el número de pacientes con cáncer (Tabla 2, en Anexo II).

En el año 2017, la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), ha proporcionado unas gráficas en las cuales se puede apreciar, por sexos, la incidencia de los cánceres más frecuentes en España en ese año.

En España, los cánceres más comunes en varones son el de próstata, el de pulmón, el colorrectal y el de vejiga, respectivamente (Figura 2, en Anexo III). En el caso de las mujeres, los cánceres más frecuentes son el cáncer de mama, el colorrectal, el de útero y el de pulmón, respectivamente (Gráfica 2, en Anexo IV).⁽¹²⁾

2.4 Justificación y objetivos

Tratar un tema como el cáncer significa atender a una preocupación social de índole mundial. Su elevada incidencia hace que surjan inquietudes, muchas de las cuales no pueden ser resueltas por falta de información. Es por esto que con la realización de esta revisión bibliográfica se pretenden resolver diversas cuestiones que se plantean acerca de la relación existente entre el cáncer y una inflamación crónica previa.

El hecho de estudiar diferentes perspectivas, considerar diversas hipótesis y enriquecerse de los conocimientos que se convergen en la multitud de artículos seleccionados, conlleva al incremento del conocimiento de esta enfermedad aún tan desconocida. Con esto se pretende aportar la información necesaria para comprender más a fondo la manera de actuar del cáncer.

Para lograr esto, a continuación, se plantean unos objetivos que se intentarán responder a lo largo de esta revisión bibliográfica y poder así contribuir a incrementar la información acerca del cáncer y su relación con la inflamación crónica.

Los objetivos que se pretende alcanzar con este trabajo son:

General

- Revisar la bibliografía existente para contrastar los diferentes puntos de vista de distintos autores entre la relación existente entre la inflamación crónica y el cáncer.

Específicos

- Explicar brevemente como se produce la relación entre el cáncer y la inflamación.
- Obtener alguna idea de cómo se puede llegar a prevenir el cáncer a través de tratar y/o evitar la inflamación.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Para la elaboración de este trabajo se ha realizado una búsqueda de artículos en diferentes bases de datos.

Los artículos escogidos han sido elegidos tras realizar una lectura crítica de éstos con el fin de que puedan lograr resolver nuestros objetivos previamente planteados. Para facilitar la búsqueda de artículos se han empleado los tesauros, DeCS (*Descriptor en ciencias de la salud*) y MeSH (*Medical subjects headings*) que han sido combinados con el operador booleano “AND” con el fin de obtener unos resultados más precisos. Cabe destacar que en la búsqueda también ha sido empleada una “keyword” para hacer una búsqueda más exhaustiva. En este caso, la palabra empleada ha sido “*prevención*”, o en su defecto, “*prevention*”.

DeCS	MeSH
Cáncer	<i>Neoplasms</i>
Inflamación	<i>Inflammation</i>
Citoquinas	<i>Cytokines</i>

Dicha búsqueda ha sido realizada en las siguientes bases de datos:

- PUBMED
- BIBLIOTECA COCHRANE
- LILACS
- SCIELO
- DIALNET
- GOOGLE ACADÉMICO

A la hora de seleccionar los artículos para la elaboración de la revisión, se han aplicado una serie de criterios de inclusión y exclusión simultáneamente. Se incluyeron artículos con una antigüedad de menos de 10 años, en inglés y español, y con un acceso libre y gratuito a la totalidad de la información.

Destacar que con un artículo se ha hecho una excepción, puesto que su fecha de publicación es del 2001. Este hecho no afecta a la calidad de la información puesto que de este solo se ha extraído una cita. Se excluyeron los artículos que no tuviesen como materia principal la relación existente entre el cáncer y la inflamación.

3.1 Resultados de la búsqueda:

- **PubMed:** Preseleccionados: 24 artículos
 - Búsqueda: *Neoplasms* (MeSH) AND *inflammation* (MeSH).
 - Filtros: < 5 años. Review y texto completo (Full text).
 - Resultados: 1527 artículos. Es necesario concretar más la búsqueda.

 - Búsqueda: ((*Neoplasms*(MeSH)) AND *inflammation* (MeSH)) AND *prevention* (Keyword).
 - Filtros: < 5 años. Review y texto completo (Full text).
 - Resultados: 215 artículos. Preseleccionados: 13 artículos.

 - Búsqueda: ((*Neoplasms*(MeSH)) AND *inflammation* (MeSH)) AND *cytokines* (MeSH).
 - Filtros: < 5 años. Review y texto completo (Full text).
 - Resultados: 306 artículos. Es necesario concretar más la búsqueda.

 - Búsqueda: (((*Neoplasms*(MeSH)) AND *inflammation* (MeSH)) AND *cytokines* (MeSH)) AND *prevention* (Keyword).
 - Filtros: < 5 años. Review y texto completo (Full text).
 - Resultados: 32 artículos. Preseleccionados: 11 artículos.

- **La Biblioteca Cochrane Plus:** Preseleccionados: 0 artículos

- Búsqueda: *Cáncer* (DeCS) AND *inflamación* (DeCS).
- Resultados: 10 artículos. Preseleccionados: 0 artículos

- Búsqueda: (*Cáncer* (DeCS) AND *inflamación* (DeCS)) AND *prevención* (keyword).
- Resultados: 2 artículos. Preseleccionados: 0 artículos.

- Búsqueda: (*Cáncer* (DeCS) AND *inflamación* (DeCS)) AND *citoquinas* (keyword)
- Resultados: 0 artículos.

- Búsqueda: ((*Cáncer* (DeCS) AND *inflamación* (DeCS)) AND *citoquinas* (keyword)) AND *prevención* (DeCS)
- Resultados: 0 artículos.

- **LILACS:** Preseleccionados: 3 artículos

- Búsqueda: *Cáncer* (DeCS) AND *inflamación* (DeCS).
- Filtros: < 10 años y texto completo.
- Resultados: 300 artículos. Es necesario concretar más la búsqueda.

- Búsqueda: (*Cáncer* (DeCS) AND *inflamación* (DeCS)) AND *prevención* (KEYWORD)
- Filtros: < 10 años y texto completo.
- Resultados: 26 artículos. Preseleccionados: 0 artículos.

- Búsqueda: (*Cáncer* (DeCS) AND *inflamación* (DeCS)) AND *citoquinas* (DeCS)
- Filtros: < 10 años y texto completo.
- Resultados: 22 artículos. Preseleccionados: 3 artículos.

- Búsqueda: ((*Cáncer* (DeCS) AND *inflamación* (DeCS)) AND *citoquinas* (DeCS)) AND *prevención* (KEYWORD)
- Filtros: < 10 años y texto completo.
- Resultados: 1 artículo. Preseleccionados: 0 artículos.

- **SCIELO:** *Preseleccionados: 1 artículo*

- Búsqueda: *Cáncer* (DeCS) AND *inflamación* (DeCS).
- Filtros: < 5 años y texto completo.
- Resultados: 42 artículos. Es necesario concretar más la búsqueda.

- Búsqueda: (*Cáncer* (DeCS) AND *inflamación* (DeCS)) AND *prevención* (KEYWORD)
- Filtros: < 5 años y texto completo.
- Resultados: 6 artículos. Preseleccionados: 0 artículos.

- Búsqueda: (*Cáncer* (DeCS) AND *inflamación* (DeCS)) AND *citoquinas* (DeCS)
- Filtros: < 5 años y texto completo.
- Resultados: 2 artículos. Preseleccionados: 1 artículo.

- Búsqueda: ((*Cáncer* (DeCS) AND *inflamación* (DeCS)) AND *citoquinas* (DeCS) AND *prevención* (KEYWORD)).
- Filtros: < 5 años y texto completo.
- Resultados: 0 artículos.

- **DIALNET:** *Preseleccionados: 3 artículos*

- Búsqueda: *Cáncer* (DeCS) AND *inflamación* (DeCS).
- Filtros: Años comprendidos entre el 2000 y 2018 y texto completo.
- Resultados: 152 artículos. Es necesario concretar más la búsqueda.

- Búsqueda: (*Cáncer* (DeCS) AND *inflamación* (DeCS)) AND *prevención* (KEYWORD)
- Filtros: Años comprendidos entre el 2000 y 2018 y texto completo.
- Resultados: 24 artículos. Preseleccionados: 1 artículo.

- Búsqueda: (*Cáncer* (DeCS) AND *inflamación* (DeCS)) AND *cytokines* (MeSH)
- Filtros: Años comprendidos entre el 2000 y 2018 y texto completo.
- Resultados: 10 artículos. Preseleccionados: 2 artículos.

- Búsqueda: ((*Cáncer* (DeCS) AND *inflamación* (DeCS)) AND *cytokines* (MeSH) AND *prevención* (KEYWORD)).
- Filtros: Años comprendidos entre el 2000 y 2018 y texto completo.
- Resultados: 0 artículos.

Por otra parte, se ha realizado una búsqueda intuitiva a través de “**Google Académico**”, la cual ha proporcionado a esta revisión bibliográfica 3 artículos más empleados para la realización de la introducción. Estos contienen información relacionada con la historia del cáncer, la situación actual del cáncer y descripciones básicas de la inflamación, tanto aguda como crónica.

También se han empleado como fuentes de información diferentes páginas web para la realización de la introducción. Estas páginas webs tienen una elevada validez científica puesto que son de carácter oficial. Estas son la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica), la AECC (Asociación Española Contra el Cáncer), el NIH (*National Cancer Institute*) y un sitio web de la Universidad de Valencia (España) (historiadelamedicina.org).

3.2 Análisis de los resultados de la búsqueda

Tras realizar la búsqueda bibliográfica en las bases de datos nombradas anteriormente, se hallaron una serie de artículos. Estos posteriormente fueron sometidos a unos criterios de inclusión. Tras este proceso, se redujo en un elevado

porcentaje el número de estos, pasando de 31 artículos preseleccionados a tan solo 22 artículos, sumando 25 tras añadir los adquiridos a través de “**Google Académico**”. Estos artículos conformarán la revisión bibliográfica, los cuales quedan recogidos brevemente en la tabla que se muestra a continuación:

	Encontrados	Preseleccionados	Seleccionados
Pubmed	1527	24	18
Lilacs	300	3	2
Scielo	42	1	1
Dialnet	152	3	1
Google Académico	-	-	3
Total	2021	31	25

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Relación inflamación-cáncer

Tal y como se plantea en los objetivos, la principal finalidad de la realización de esta revisión bibliográfica es hallar una respuesta concluyente a la pregunta de si realmente existe nexo de unión entre el cáncer y la inflamación crónica. Para ello, se han encontrado múltiples coincidencias en los artículos revisados, puesto que en el cien por cien de estos se menciona la existencia de una relación, en mayor o en menos medida, entre ambos, siendo unánime la idea de que la inflamación crónica incrementa el riesgo de padecer cáncer en todos los órganos y tejidos. ^(2,3,13-31)

Desde que Virchow diese los primeros pasos en el tema, ^(3,13,15,19,21,28) cada año que ha ido avanzando la ciencia han sido mayores los estudios que han determinado que la inflamación es un factor clave en el origen del cáncer, en su progresión maligna ^(2,3,13-17,19,21,22,24,28-30), la neo angiogénesis, ^(3,13,16,22,30) la generación de una posible metástasis ^(2,3,14,16,20,24,28) y en la resistencia del cáncer a medicamentos y a escapar de la inmunidad del organismo. ⁽¹⁷⁾ Diferentes estudios indican que al menos el 20 por ciento de los cánceres en la actualidad son fruto de una inflamación crónica previa, ^(3,14,15,22,30) pudiendo llegar hasta el 25 por ciento. ⁽²⁰⁾ Entre el diez y el veinte por ciento de los cánceres también pueden atribuirse a infecciones previas, responsables de la inflamación crónica. ⁽³⁾

Un claro ejemplo de que realmente existe dicha relación es que casi el treinta por ciento de las personas que sufren de intestino inflamatorio desarrollan un cáncer colorrectal. En la próstata pasa algo similar, y es que el dieciocho por ciento de los pacientes que sufren inflamación crónica de ésta desarrollan un cáncer. ⁽³⁰⁾ Del mismo modo sucede en el hígado y en el estómago con números muy similares. ^(2,27-30)

4.2 ¿Cómo se produce el paso de una inflamación crónica a un cáncer?

El paso de la inflamación crónica al cáncer es un proceso lento que se va desarrollando por lo general muy poco a poco en cuanto a tiempo se refiere. En este proceso se implican diferentes mecanismos que se comentan a continuación.

El proceso de pasar de tejido inflamado a tejido canceroso está dividido en tres etapas. La primera etapa es el paso de tejido inflamado agudo a crónico. En la segunda etapa se produce la maduración de la inflamación crónica, durante la cual se generan nuevos vasos sanguíneos, se destruye tejido viejo y se forma tejido nuevo. Durante la tercera etapa se desarrollan células cancerosas en el tejido con inflamación crónica. Hay dos requisitos imprescindibles para que se desarrolle un tumor en el tejido inflamado. La primera es que las células normales se transformen en células cancerosas, y la segunda es que haya un suministro intensivo de sangre, proceso que se produce a través de los vasos generados por neogénesis. ^(19,30)

Cuando se produce una lesión tisular, ya sea causada por factores externos o por infecciones, se produce una infiltración de diferentes células para sanar el tejido, como macrófagos, linfocitos, neutrófilos, células dendríticas, adipocitos, eosinófilos, células endoteliales y fibroblastos. ^(2,14-16,19-23,25,26,28-30) Estas células son reclutadas gracias a que el daño tisular produce una activación plaquetaria para reparar y resolver la lesión ⁽²³⁾. Esto lleva consigo una inflamación auto limitada. Sin embargo, si ésta no está bien regulada, se puede llegar a volver crónica, induciendo así el crecimiento maligno y la iniciación tumoral. Esto es posible ya que las células inflamatorias infiltradas producen mediadores del crecimiento (factores de crecimiento), citoquinas quimio tácticas (quimioquinas), ^(2,14-16,19-23,25,26,28-30) factor nuclear kappa B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* [NF κ B]), ^(2,16-18,20,23,24,30) estimulan la liberación de radicales libres, ^(14,15,22,24) liberan prostaglandinas ^(14,15,19-21,23,26) y sustancias genotóxicas como son el oxígeno reactivo y el óxido nítrico, las cuales interactúan con el DNA del epitelio, generando alteraciones genómicas permanentes. ^(2,14-16,19-23,25,26,28-30)

La alteración del material genético es en la gran mayoría de los cánceres el responsable del cáncer. Se necesitan diferentes mutaciones genéticas para llegar a desregular el ciclo celular y aún más para que el cáncer invada órganos adyacentes (2,14,15,20,22,26,30) Las partes del DNA que sufren las modificaciones y promueven la iniciación, progresión y metástasis del cáncer se denominan **oncogenes**. (2,16,20,28) Estudios realizados en pacientes con cánceres gastrointestinales han llegado a la conclusión de que los oncogenes tienen un papel crucial a la hora de inducir y mantener la inflamación en estos tejidos. (28)

Principalmente, son los macrófagos, los que pueden llegar a ocupar hasta el cincuenta por ciento de la masa del tumor, y los neutrófilos los que tienen un papel crucial a la hora de promover la carcinogénesis relacionada con la inflamación. Esto ha sido comprobado, ya que, en numerosos estudios realizados a pacientes con enfermedades inflamatorias relacionadas con cáncer, el número de neutrófilos y de macrófagos era muy superior, lo que indica que la infiltración de células inflamatorias es un proceso clave para la carcinogénesis. Cabe destacar que, los macrófagos que se encuentran vinculados al proceso de carcinogénesis se les conocen como macrófagos asociados a tumores (*tumor-associated macrophages* [TAM]).

También existe en los microambientes tumorales una gran cantidad de células mieloides supresoras (*myeloid derived suppressor cells* [MDSC]), que junto a los TAM son los principales responsables de promover el crecimiento tumoral gracias a sus mecanismos de actividad inmunosupresora. Estas células promueven la proliferación de células cancerígenas, pueden romper la matriz extracelular, suprimen las respuestas inmunitarias antitumorales, mejoran la distribución del cáncer, facilitan la generación de metástasis, promueven la neoangiogénesis, actúan mediando el epitelio mesenquimal y alteran el metabolismo. El reclutamiento de los TAM viene controlado por las citoquinas, quimioquinas y factores de crecimiento procedentes de las células del tumor y del estroma. (2,13-15)

En el citoplasma de estas células existen unos receptores especializados en la detección de patógenos tales como bacterias o virus, que reciben el nombre de receptores que reconocen patrones (*pattern recognition receptor* [PRR]) y son los encargados de iniciar la respuesta inmune innata. La activación de estos receptores induce la formación de un complejo llamado **inflammasoma** cuya función es la de generar las enzimas caspasas proinflamatorias (caspasa-1) y procesar a sus formas activas, la interleuquina-1 beta (IL-1 β) y a la interleuquina 18 (IL-18). Además, se induce la activación del NF-KB, aumentan el estrés oxidativo de las mitocondrias (produciendo más especies de oxígeno reactivo (*reactive oxygen species* [ROS]) y activan los procesos autofágicos. (14,16,25)

Además de controlar la activación de las citoquinas proinflamatorias, el inflammasoma inicia la **piroptosis** o muerte celular programada de tipo inflamatoria, dependiente de la caspasa-1, y tiene características tanto de la apoptosis y de la necrosis, como la fragmentación del ADN, por lo que tienen un papel crítico en la mediación en la iniciación y progresión el cáncer. Numerosos estudios han demostrado que mutaciones en genes que controlan los inflamasomas pueden ser un factor detonante del cáncer. También, hay estudios que demuestran cuales son los factores que se encargan de activar la defensa del inflammasoma para apoyar así el crecimiento del cáncer, ya que esto activaría su autofagia y así generaría una defensa medicamentos. Por norma general, los inflamasomas son beneficiosos ya que regulan la proliferación celular, la maduración y la muerte celular, pero en otras ocasiones, la inflamación que estas desencadena puede suprimir la inmunidad antitumoral conferida por los linfocitos T y las células *natural killer* (NK) y contribuir muy beneficiosamente a la carcinogénesis. (14,16,20,22,25)

Cabe destacar que determinados virus y bacterias, como lo son la bacteria *Helicobacter pylori*, el virus de Epstein Barr, el virus del papiloma humano (VPH) o de la hepatitis B y C son responsables también de dicha relación, puesto que estos desencadenan reacciones inflamatorias crónicas, inducen respuestas genotóxicas y alteran el metabolismo. El sistema inmune intenta limitar estos procesos, pero si no lo logra, esto traerá consigo un daño al órgano afectado, llegando a propiciar cáncer.

Es decir, los microorganismos tienen una importante función a la hora de generar cáncer, puesto que poseen la habilidad de poder generar una inflamación crónica. Un dato de elevado interés es que los microbios no pueden influir en la carcinogénesis sin una inflamación previa, puesto que esta es la que realmente en la actualidad tiene evidencia. Otros estudios que comparan las proporciones de bacterias en personas sanas y personas con cáncer han llegado a la conclusión de que la relación entre las bacterias y el cáncer no va en función del número de estas. (2,3,15,22,26)

Como se ha mencionado anteriormente, las especies de oxígeno reactivas (ROS) producidas por las células inflamatorias también juega un papel muy importante a la hora de la carcinogénesis, ya que el estrés oxidativo que este conlleva puede provocar mutaciones e incrementar la proliferación celular. En el caso de las inflamaciones agudas, se produce una elevada cantidad de ROS para atacar a los patógenos invasores y matarlos, ya que éstos tienen un papel muy importante en la señalización celular y en la homeostasis, pero si el proceso inflamatorio se cronifica, los niveles de ROS se elevan aún mucho más, y se produce daño en el DNA, proliferan células anormales y se producen daños severos en las estructuras celulares, procesos que se asocian con un incremento del riesgo a desarrollar cáncer. (2,15,16,19,20,26,30)

El óxido nítrico (NO) producido por las células inflamatorias, al igual que el ROS, genera alteraciones en el material genético, peroxidación de lípidos y modifica proteínas. Tanto NO como ROS están estrechamente relacionados con el cáncer de esófago y el cáncer de colon y tienen una manera de actuar muy peculiar, ya que en la carcinogénesis éstos se encargan de modificar las bases modificables del DNA y romper sus cadenas, lo que conlleva a errores de replicación, generando una inestabilidad a nivel del genoma. Además, el NO tiene la propiedad de inactivar las enzimas que reparan el DNA, lo que le proporciona una mayor eficacia en cuanto a lo que a carcinogénesis se refiere. (2,15,19,20,26)

Otro factor implicado en la relación entre la inflamación y el cáncer es el número de enzimas antioxidantes existentes, puesto que cuanto mayor es la cantidad de enzimas antioxidantes, menor es la prevalencia de cáncer. También, el hecho de que exista una reducción de antioxidantes puede incrementar la probabilidad de padecer cáncer, puesto que diferentes estudios han demostrado que éstos tienen la cualidad de rescatar a los radicales libres cediéndoles un electrón. En este sentido existen estudios que han demostrado que el tomar frecuentemente antioxidantes, como el tocoferol, ha llegado a disminuir hasta un 80% los pólipos adenomatosos en el cáncer color rectal. (19,26,30)

Como ya se ha mencionado, las células inflamatorias producen citoquinas. En concreto, los macrófagos, linfocitos B y T, las células endoteliales y fibroblastos producen citoquinas pro inflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8 y el factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor-alfa* [TNF- α]), que se encargan de aumentar la inflamación en la zona afectada. Este hecho indica que cuando existe un incremento de estas citoquinas, se incrementa, a su vez, el riesgo de padecer cáncer ya que estas inducen a la angiogénesis, la autofagia, a la promoción de la proliferación celular e incluso inhiben la apoptosis (muerte celular programada). (2,15,16,19-21,25-27,29,30) Es decir, si existe un elevado número de citoquinas es importante regularlo a la baja para reducir la probabilidad de carcinogénesis.

Lo mismo sucede a la inversa, es decir, que exista un número muy reducido de citoquinas anti inflamatorias también puede ser un factor clave a la hora de que se genere un cáncer. Esto se debe a las propiedades antiinflamatorias y antitumorales que estas tienen, ya que actúan suprimiendo a la IL-6 y al TNF- α . (15,16,20,25-27,29,30)

Las citoquinas quimiotácticas (quimioquinas) también desempeñan un rol de importancia en este proceso puesto que cuando el número de estas quimioquinas se ve incrementado se produce un aumento en el número de leucocitos en la zona inflamada, concretamente de macrófagos y de monocitos, propiciando así una mayor probabilidad de carcinogénesis, puesto que la infiltración de células inflamatorias es mayor. (2,15,16,19,20,26,27,30)

El factor $\text{NK-}\kappa\text{B}$, un conjunto de proteínas que se encarga de controlar la transcripción de DNA, también juega un papel muy importante en cuanto a la relación del cáncer con la inflamación, ya que cuando éste se activa entra en el núcleo (desde el citoplasma) y actúa como un factor de transcripción de los genes. Una vez activo, el $\text{NK-}\kappa\text{B}$ tiene un papel crucial en el crecimiento celular descontrolado, en la inhibición de la apoptosis, en la angiogénesis y en una posible metástasis.

Diversos estudios han demostrado que la activación de $\text{NK-}\kappa\text{B}$ está producida en las enfermedades inflamatorias. Esta activación es llevada a cabo por citoquinas pro inflamatorias (IL-1, IL-6 e IL-8), infecciones bacterianas y radiaciones ultravioleta. Es decir, que exista una activación de $\text{NK-}\kappa\text{B}$ indica que existe un descontrol en las citoquinas, tanto a la alza en las pro inflamatorias, como a la baja en las anti inflamatorias, lo que indica que cuando se inhibe la causa de la activación de $\text{NK-}\kappa\text{B}$ disminuye la inflamación y la probabilidad de que ésta incremente las probabilidades de desarrollar cáncer. (2,15,19,20,26,27,29,30)

La enzima ciclooxigenasa (COX), en sus formas COX-1 y COX-2, se encarga de mediar el paso de ácido araquidónico (procedente de fosfolípidos) a prostaglandina H_2 (PGE2), siendo ésta última la encargada de regular varios procesos fisiopatológicos, entre ellos la inflamación. La PGE2 es responsable de aumentar la proliferación celular y la angiogénesis, inhibir la apoptosis, y es responsable de la inmunosupresión en diversos cánceres, generando una inflamación que incrementa la probabilidad de padecer cáncer y de ya haberla, facilitar su crecimiento y su metástasis. Además, también mejora la supervivencia del tumor ya que esta induce la producción de factores proangiogénicos. La COX-1 es una enzima constitutiva, pero la COX-2 es inducida por diferentes estímulos mutagénicos e inflamatorios, de entre los cuales destacan los factores de crecimiento, citoquinas proinflamatorias, factores de crecimiento derivados de las plaquetas, $\text{TNF-}\alpha$, ácidos biliares y radiación ultravioleta. (2,15,19,20,23,26,29,31)

4.3 ¿Se puede prevenir el cáncer tratando la inflamación?

El hecho de conocer que la inflamación tiene un papel muy importante en la carcinogénesis ha hecho posible que tratarla sea una estrategia atractiva tanto para prevenir como para tratar el cáncer.

Las modificaciones en el estilo de vida han demostrado tener efectividad para mejorar la inflamación y así reducir el número de casos de éstas. Estas modificaciones incluyen principalmente realizar ejercicio físico, eliminar de la dieta el consumo de alcohol y eliminar el tabaco. También se destaca el llevar a cabo una dieta sana y equilibrada, que aporte antioxidantes para la eliminación de radicales libres. Así, la dieta mediterránea modula múltiples procesos implicados en la carcinogénesis y también estabiliza la respuesta inflamatoria, controlando entre otras cosas, la producción de radicales libres, la activación de NF- κ B y los mediadores inflamatorios. Actualmente se sigue estudiando la capacidad de la dieta mediterránea para equilibrar lo proinflamatorio y lo antiinflamatorio. Para conocer más a fondo los beneficios de la dieta mediterránea en este campo, se está llevando a cabo el proyecto NU-AGE, a partir del cual se elaboran nuevas directrices dietéticas para las personas mayores de 65 años. ^(14,24,30)

Prevenir el cáncer a través de una prevención secundaria se denomina **quimioprevención** o **inmunoprevención**. La diferencia entre éstas es que la inmunoprevención se basa en controlar el origen o desarrollo del cáncer modulando el sistema inmune, mientras que la quimioprevención se realiza a través del empleo de agentes sintéticos, biológicos, químicos o naturales para tratar la progresión maligna del cáncer ^(14,20). En cuanto a la quimioprevención, una multitud de estudios han relacionado el consumo habitual de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o ácido acetilsalicílico (AAS), comúnmente conocido como aspirina, con una reducción del riesgo de padecer cáncer. Estos estudios dictaminan que el consumo habitual de ASS baja la incidencia y la mortalidad del cáncer en torno a un veinte y un veinticinco por ciento. ^(3,14,15,17,21,23,27)

Otros estudios sobre el uso del ácido acetilsalicílico, han demostrado que la quimioprevención con este tiene una mayor eficacia en la prevención de cánceres de esófago, estómago y colorrectal, teniendo menor efectividad en el cáncer de mama, próstata y de pulmón y una efectividad prácticamente nula en el cáncer de páncreas, endometrio y los cánceres hematopoyéticos. (3,14,15)

Las cualidades de la aspirina y de los AINES, que hacen que estas tengan unas buenas cualidades quimiopreventivas, se basa en los siguientes mecanismos que estas llevan a cabo (3,15,21,27):

- inhiben tanto la COX-1 como la COX-2
- modulan la respuesta inmune
- inhiben elementos pro inflamatorios y factores de transcripción tumorigénicos
- mantienen la hemostasia
- reducen la tasa glucolítica de las células del cáncer

Todos los AINE clásicos son capaces de inhibir COX-1 y COX-2, afectando predominantemente a COX-1 mientras que los inhibidores de COX-2 se unen selectivamente a COX-2. Todos los inhibidores de la COX-2 no inhiben la COX-1. Sin embargo, aproximadamente el 1% de los usuarios crónicos de AINE, desarrollan úlceras gástricas o complicaciones gastrointestinales. Estos efectos secundarios pueden explicarse por la inhibición de la COX-1 y constituyen un importante problema de salud mundial. Por el contrario, los inhibidores de la COX-2 tienen poco efecto sobre la COX-1, pero como inhibidores de la enzima responsable de la producción de la mayoría de los PGs, son bastante efectivos. (14,15)

Estudios sobre la prevención del cáncer con AINES ha dictaminado que su uso a largo plazo puede tener unos efectos secundarios muy graves, como pueden ser trombosis venosa profunda, insuficiencia renal o síntomas gastrointestinales (como inflamación y úlceras). (14,15,31) La realidad de estos efectos secundarios es que pueden incrementar el riesgo de padecer cáncer, obteniendo un resultado totalmente opuesto al buscado. (14,31)

Al ser la COX-2 la enzima que está causalmente vinculada al cáncer, las investigaciones sobre el tema se focalizan en encontrar probables inhibidores para ella. Actualmente, los inhibidores selectivos de la COX-2 que existen son los siguientes: “Celecoxib”, “Rofecoxib”, “Valdecoxib”, “Apricoxib”, Etoricoxib” y “Lumiracoxib”. Estos medicamentos alteran el crecimiento del tumor y su posible metástasis, pero aunque han sido aprobados, actualmente solo el “Celecoxib” es el que sigue en el mercado en EEUU y Europa, ya que los demás han sido eliminados del mercado por el riesgo tromboembólico que ellos suponen. ^(14,15)

Para evitar estos efectos secundarios, se intentan obtener productos naturales que inhiban la COX-2 y que tengan propiedades anticancerígenas y antineoplásicas. El cuarenta y siete por ciento de los medicamentos actuales contra el cáncer son de origen natural y hasta un setenta por ciento de ellos se encuentra relacionado estructuralmente con compuestos de origen natural. Actualmente, se está empleando el extracto hidroalcohólico de la fruta de la planta *Cordia myxa* e ingredientes activos procedentes de sus semillas. Las pruebas con ratones usando este extracto han demostrado su eficacia en el tratamiento de la inflamación aguda. ^(14,20)

Numerosos estudios *in vitro* y estudios en animales han demostrado que las sustancias del medio marino tienen un elevado potencial a la hora de reducir el riesgo de padecer cáncer, incluyendo especies de microalgas y sus derivados, como pueden ser carotenoides, glucolípidos, proteínas, ácidos grasos y polisacáridos. Estas sustancias tienen la habilidad de suprimir la proliferación celular, inducir la apoptosis, estimular las respuestas antimetastásicas y angiogénicas y aumentar la actividad antiinflamatoria y antioxidante, propiedades a las que se les atribuye la cualidad de prevenir el cáncer. ⁽²⁰⁾

Además de analizar la eficacia en inhibir los procesos inflamatorios de diferentes sustancias, también se están buscando otras estrategias. En este sentido, los inflamomas también han sido estudiados para obtener respuestas en cuanto al cáncer. Aunque los estudios son muy preliminares, sus resultados están siendo

positivos. Se estima que en un futuro no muy lejano estos inflamasomas se puedan emplear como biomarcadores para el diagnóstico del cáncer y para descubrir fármacos dirigidos a estos que aumenten la eficacia terapéutica del cáncer. ^(16,25)

La inflamación que es generada por microorganismos también es digna de estudio, ya que éstos son responsables de un elevado porcentaje de las inflamaciones ocasionadas en el organismo. Es por ello que de cara al futuro se espera que se puedan controlar estos microorganismos para evitar este tipo de inflamaciones asociadas a tumores. ^(3,22,26)

Tratar el cáncer en la actualidad es un tanto complicado, aunque gracias a numerosos estudios se van obteniendo tratamientos más complejos y eficaces. El futuro del tratamiento del cáncer no está en el tratamiento en sí, sino en la prevención del mismo, ya que no existe manera más eficaz y económica de luchar contra el cáncer que el evitar que se produzca. Para ello, el hecho de estudiar la relación entre el cáncer y la inflamación abriría, y está abriendo, la puerta a nuevos fármacos para reducir su prevalencia y poder acabar poco a poco con esta complicada enfermedad.

5. CONCLUSIONES

Tras comparar y analizar los resultados obtenidos en el apartado anterior, se concluye que existe una relación evidente entre una inflamación crónica previa y la formación de cáncer. Esta relación se inicia cuando, al producirse una lesión tisular, las células infiltradas del sistema inmune (y sus correspondientes mediadores de la inflamación) se descontrolan y se altera la apoptosis celular, propiciando así las condiciones adecuadas para la carcinogénesis, y su posterior desarrollo y metástasis. En la actualidad son diferentes los tratamientos que se consideran eficaces para prevenir el cáncer relacionado con la inflamación, como son el caso de los AINES, especialmente la aspirina, basando su eficacia mayormente en la inhibición de la COX-2. Diferentes estudios avalan la eficacia de estos antiinflamatorios, pero el principal problema es que a largo plazo generan unos efectos secundarios los cuales, a su vez, pueden incrementar las probabilidades de

padecer cáncer, por lo que requieren estudios adicionales. Es por ello que se espera que en el futuro aparezcan tratamientos con una mayor eficacia y una reducción de los efectos secundarios generados.

6. BIBLIOGRAFÍA

- 1- Fresquet, J. (n.d.). Rudolf Virchow (1821-1902). [Internet] Historiadelamedicina.org. Available at: <http://www.historiadelamedicina.org/virchow.html>
- 2- Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. Cell [Internet]. 2010;140(6):883–99. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.025>
- 3- Francescone R, Hou V, Grivennikov SI. Microbiome, inflammation, and cancer. Cancer J (United States). 2014;20(3):181–9.
- 4- Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow?. 2001;357:539-45.
- 5- Gonzalez C. Manual de enfermería oncológica. Man Enferm Oncol. 2004;23–9.
- 6- Puente J, de Velasco G. ¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla? [Internet]. Seom.org. 2017. Available from: <https://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla>
- 7- Asociación Española Contra el Cáncer. Origen [Internet]. Aecc.es Available from: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/que-es-cancer/origen>

- 8- Bordés Gonzalez R, Martínez Beltrán M, García Olivares E, Guisado Barrilao R. El proceso inflamatorio. 2017; Available from: <https://previa.uclm.es/ab/enfermeria/revista/numero%204/pinflamatorio4.htm>
- 9- León M, Alvarado A, de Armas J, Miranda L, Varens J, Cuesta del Sol J. Inflammatory Acute Response. Biochemical and Cellular Considerations. Rev Finlay [Internet]. 2016;5(1):47–62. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342015000100006
- 10- García Carrasco D. Proceso inflamatorio [Internet]. Podilist.com. 2016. Available from: http://www.polidist.com/web/index.php/component/docman/doc_view/91-proceso-inflamatorio
- 11- Instituto Nacional del Cáncer. Causas y prevención [Internet]. inflamación crónica. 2015. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causasprevencion/riesgo/inflamacion-cronica>
- 12- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Full-Text. Las cifras del cáncer en España 2018 [Internet]. 2018;24. Available from: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf
- 13- Szebeni GJ, Vizler C, Nagy LI, Kitajka K, Puskas LG. Pro-tumoral inflammatory myeloid cells as emerging therapeutic targets. Int J Mol Sci. 2016;17(11).
- 14- Todoric J, Antonucci L, Karin M. Targeting Inflammation in Cancer Prevention and Therapy. 2016;9(12):895–905.

- 15-Kanda Y, Osaki M, Okada F. Chemopreventive strategies for inflammation-related carcinogenesis: Current status and future direction. *Int J Mol Sci*. 2017;18(4).
- 16-Zhiyu W, Wang N, Wang Q, Peng C, Zhang J, Liu P, et al. The inflammasome: an emerging therapeutic oncotarget for cancer prevention. *Oncotarget* [Internet]. 2016;7(31):50766–80. Available from: <http://www.oncotarget.com/fulltext/9391>
- 17- Sun B, Karin M. The therapeutic value of targeting inflammation in gastrointestinal cancers. 2014;35(7):349–57.
- 18-Christopher G, Chapman M, David T, Rubin M. The Potential for Medical Therapy to Reduce the Risk of Colorectal Cancer and to Optimize Surveillance in Inflammatory Bowel Disease. 2014;24(3):353–65.
- 19-Thompson PA, Khatami M, Baglole CJ, Sun J, Harris SA, Moon EY, et al. Environmental immune disruptors, inflammation and cancer risk. *Carcinogenesis*. 2015;36:S232–53.
- 20-Talero E, García-Mauriño S, Ávila-Román J, Rodríguez-Luna A, Alcaide A, Motilva V. Bioactive compounds isolated from microalgae in chronic inflammation and cancer. *Mar Drugs*. 2015;13(10):6152–209.
- 21-de Castro Barreto R. O Duplo Papel Da Inflamação No Surgimento Das Lesões Cancerígenas. *Rev Bras Ciências da Saúde* [Internet]. 2010;14(4):107–14. Available from: <http://periodicos.ufpb.br/ojs2/index.php/rbcs/article/viewFile/9934/5694>
- 22-Fuentes-pananá E, Camorlinga-ponce M, Maldonado-bernal C. Infección, inflamación y cáncer gástrico. 2009;51(5):427–33.

- 23-Dovizio M, Alberti S, Guillem-Llobat P, Patrignani P. Role of platelets in inflammation and cancer: Novel therapeutic strategies. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014;114(1):118–27.
- 24-Ostan R, Lanzarini C, Pini E, Scurti M, Vianello D, Bertarelli C, et al. Inflammaging and Cancer: A challenge for the mediterranean diet. *Nutrients.* 2015;7(4):2589–621.
- 25-Karki R, Man SM, Kanneganti T-D. Inflammasomes and Cancer. *Cancer Immunol Res* [Internet]. 2017;5(2):94–9. Available from: <http://cancerimmunolres.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/2326-6066.CIR-16-0269>
- 26-Cho M, Carter J, Harari S, Pei Z. The interrelationships of the gut microbiome and inflammation in colorectal carcinogenesis. *Clin Lab Med.* 2014;34(4):699–710.
- 27-Principi M, Barone M, Pricci M, De Tullio N, Losurdo G, Ierardi E, et al. Ulcerative colitis: From inflammation to cancer. Do estrogen receptors have a role? *World J Gastroenterol.* 2014;20(33):11496–504.
- 28-Denada D, Lopa M, Shulin L. Molecular of Oncogene-induced inflammation and inflammation-Sustained Oncogene Activation in Gastrointestinal Tumors: an Underappreciated Symbiotic Relationship. *Biochim Biophys.* 2014; 1846(1):152–60.
- 29-Reyes N, Correa Ó. Inflamación y cáncer de próstata: Implicaciones biológicas y posible utilidad clínica. *Iatreia.* 2014;27(1):73–84.
- 30-Vidal-Vanaclocha F. Inflammation in the molecular pathogenesis of cancer and atherosclerosis. *Reumatol Clin.* 2009;5(SUPPL. 1):40–3.

31-Ghosh N, Chaki R, Mandal V, Mandal SC. COX-2 as a target for cancer chemotherapy. *Pharmacol Rep* [Internet]. 2010;62(2):233–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20508278> Cox7

7. ANEXOS.

Anexo I. Tabla 1. Número estimado de cánceres para 2012 y 2035 a nivel mundial, diferenciando los datos tanto por sexo como por edad. ⁽¹²⁾

Año	Número estimado de nuevos cánceres (todas las edades)	Hombres	Mujeres	Ambos sexos
2012		128.550	86.984	215.534
	< 65 años	46.202	39.225	85.427
	> = 65 años	82.348	47.759	130.107
2035		198.157	117.256	315.413
	< 65 años	61.211	42.503	103.714
	> = 65 años	136.946	74.753	211.699
	Cambio demográfico	69.607	30.272	99.879
	< 65 años	15.009	3.278	18.287
	> = 65 años	54.598	26.994	81.592

Anexo II. Tabla 2. Número estimado de cánceres para 2012 y 2035 a nivel de España, diferenciando los datos tanto por sexo como por edad. ⁽¹²⁾

Año	Número estimado de nuevos cánceres (todas las edades)	Hombres	Mujeres	Ambos sexos
2012		7.410.376	6.657.518	14.067.894
	< 65 años	3.537.216	3.846.166	7.383.382
	> = 65 años	3.873.160	2.811.352	6.684.512
2035		13.142.205	10.838.653	23.980.858
	< 65 años	5.043.994	5.246.930	10.290.924
	> = 65 años	8.098.211	5.591.723	13.689.934
	Cambio demográfico	5.371.829	4.181.135	9.912.964
	< 65 años	1.506.778	1.400.764	2.907.542
	> = 65 años	4.225.051	2.780.371	7.005.422

Anexo III

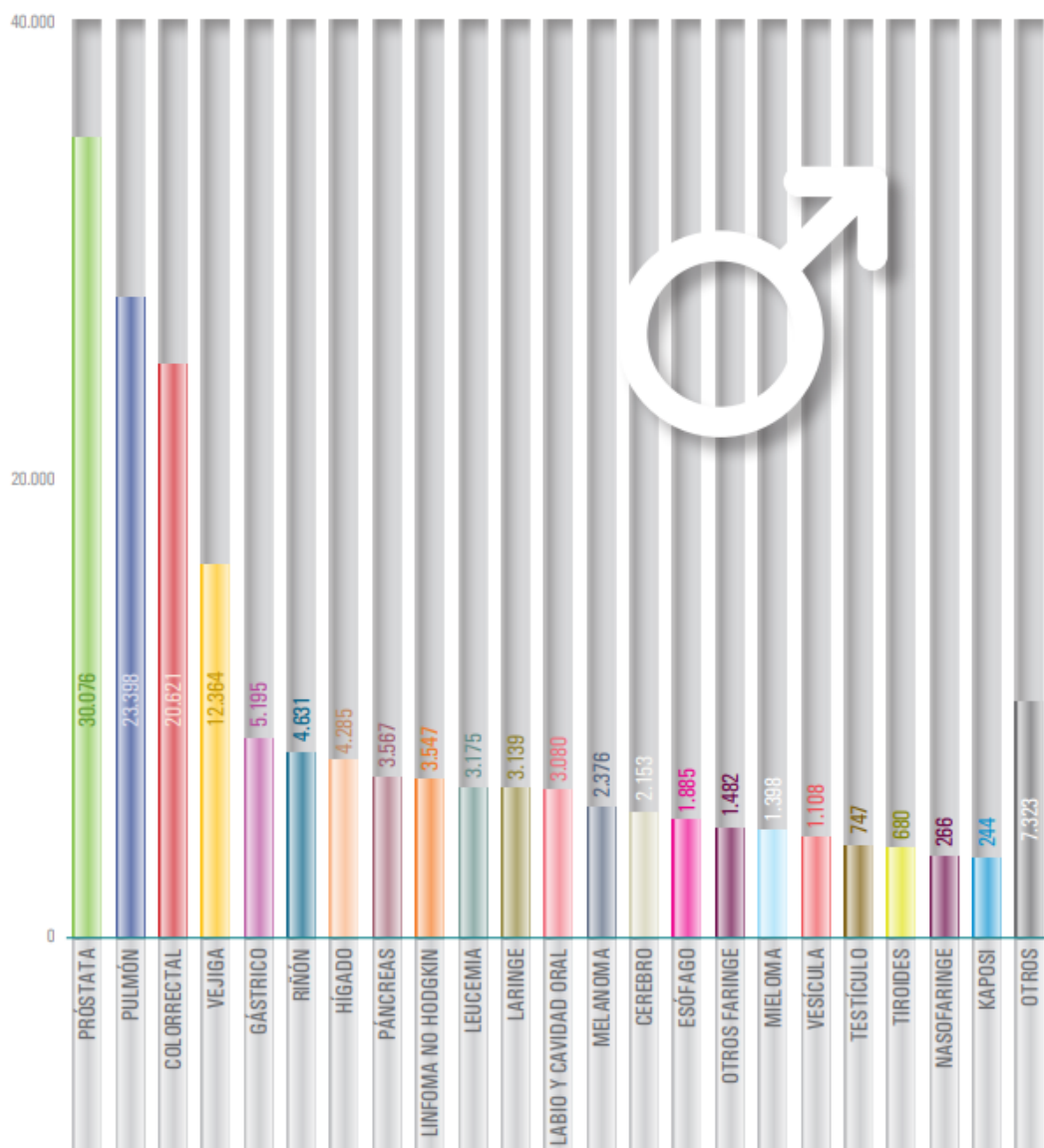


Figura 2. Incidencia estimada de los tumores más frecuentes en varones en España en el año 2017. Datos procedentes de GLOBOCAN 2012, desglosados por edad y sexo, y extrapolados a los datos de la población española para el año 2017 proporcionada por el INE. ⁽¹²⁾

Anexo IV

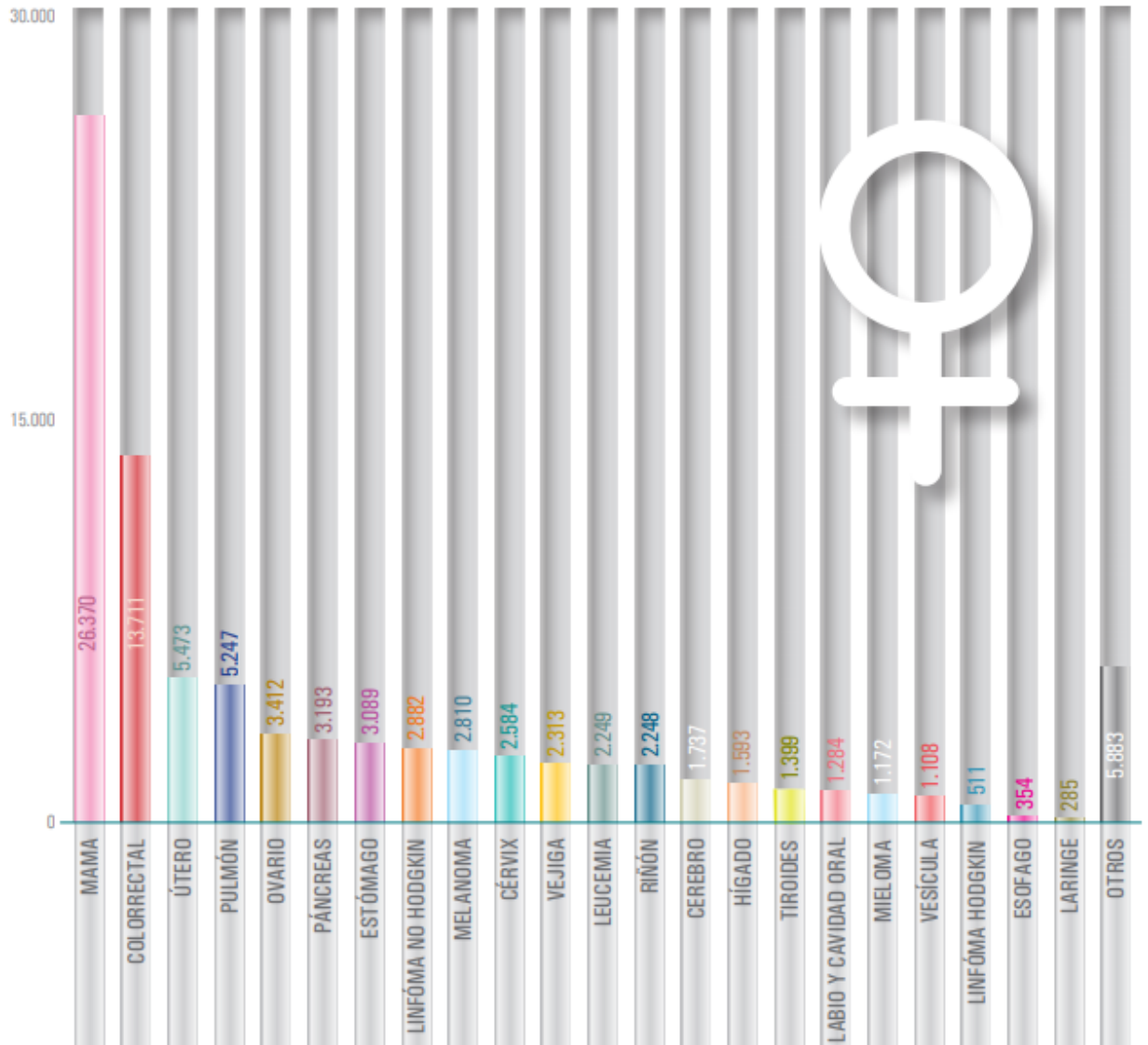


Figura 3. Incidencia estimada de los tumores más frecuentes en mujeres en España en el año 2017. Datos procedentes de GLOBOCAN 2012, desglosados por edad y sexo, y extrapolados a los datos de la población española para el año 2017 proporcionada por el INE.⁽¹²⁾