



## Trabajo Fin de Grado

Uso de AINEs como protectores/inductores de tumores. Revisión bibliográfica.

Use of NSAIDs as tumor protectors/inducers.  
Bibliographic review.

Autor

Javier Luna Ferrer

Directora

Sonia Santander Ballestín

Facultad de Medicina / Universidad de Zaragoza

Curso 2020-2021

## **CONTENIDO**

|   |    |
|---|----|
| RESUMEN .....   | 3  |
| ABSTRACT .....  | 4  |
| 1. INTRODUCCIÓN .....                                     | 5  |
| 2. OBJETIVO .....   | 10 |
| 3. MATERIAL Y MÉTODOS .....                               | 11 |
| 4. EVIDENCIAS CIENTÍFICAS DE LAS VÍAS DE ACTUACIÓN .....  | 12 |
| 4.1. VÍA DE LA PGE2.....                                  | 12 |
| 4.2. VÍA DE LA PIK3CA.....                                | 16 |
| 4.3. VÍA DE LA LIPOOXYGENASA.....                         | 17 |
| 4.4. VÍA PLAQUETARIA .....                                | 18 |
| 4.5. VÍA DE LA P53 .....                                  | 20 |
| 4.6. VÍA DEL NF-KB .....                                  | 21 |
| 4.7. VÍA DEL CATABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS.....        | 21 |
| 5. PAPEL DE LOS AINEs EN DISTINTOS TIPOS DE TUMORES ..... | 22 |
| 5.1. CÁNCER COLORRECTAL .....                             | 22 |
| 5.2. CÁNCER GÁSTRICO .....                                | 22 |
| 5.3. ESÓFAGO DE BARRETT .....                             | 23 |
| 5.4. CÁNCER DE HÍGADO .....                               | 24 |
| 5.5. CÁNCER DE VÍAS BILIARES.....                         | 26 |
| 5.6. CÁNCER DE PÁNCREAS .....                             | 27 |
| 5.7. CÁNCER DE PULMÓN .....                               | 28 |
| 5.8. CÁNCER DE MAMA.....                                  | 28 |
| 5.9. CÁNCER DE ENDOMETRIO.....                            | 29 |
| 5.10. CÁNCER DE OVARIO .....                              | 30 |
| 5.11. CÁNCER DE CÉRVIX.....                               | 30 |
| 5.12. CÁNCER DE PRÓSTATA .....                            | 30 |
| 5.13. CÁNCER DE PIEL.....                                 | 32 |
| 6. DISCUSIÓN .....  | 34 |
| 7. CONCLUSIONES .....                                     | 36 |
| 8. ABREVIATURAS .....                                     | 37 |
| 9. BIBLIOGRAFÍA .....                                     | 39 |

## **RESUMEN**

Los AINEs (antiinflamatorios no esteorideos) pertenecen a uno de los grupos farmacológicos más consumidos en todo el mundo. Desde finales de los años ochenta que se conoce que pueden intervenir en la génesis tumoral, deteniendo el desarrollo. A partir de entonces se dio pie a una serie de estudios de investigación que buscaban corroborar y profundizar en este descubrimiento.

La evidencia revelada hasta este momento se presenta favorablemente hacia los antiinflamatorios como protectores de tumores. Los estudios más completos y con mejor calidad de evidencia son los realizados sobre cáncer colorrectal en relación a la aspirina, donde hay varios ensayos clínicos que consolidan a este fármaco como quimioprofiláctico. Este no es solo el único tipo de cáncer del que se ha encontrado asociación inversa con los AINEs: otros tumores del tracto gastrointestinal, ginecológicos y de la esfera hepatopancreática también se benefician de la prevención con estos fármacos.

Los estudios que han concluido que los AINEs son causantes de tumores son escasos y de evidencia más pobre, aparte que no han conseguido aclarar bien los mecanismos de carcinogénesis que poseen los AINEs. No obstante, sí que se conocen distintas vías por las cuales las reacciones catabolizadas por la COX (ciclooxygenasa) participan en la creación de neoplasias. La más relevante es la de la PGE2 (prostaglandina E2) y sus acciones sobre los receptores EP mediante los cuales induce la carcinogénesis. Otras de importancia son la actuación sobre la cascada plaquetaria y distintos oncogenes. El bloqueo de estas reacciones protumorales debido a la interacción de los AINEs sobre la COX demuestra que existe justificación bioquímica para considerar a estos fármacos como protectores de tumores.

Sin embargo, queda mucho que investigar sobre este campo, con el objetivo de desarrollar fármacos que actúen sobre determinados puntos de estas vías carcinogénicas sin alterar el resto de acciones de COX, generando efectos no deseados; que son el mayor impedimento para considerar a los AINEs como perfectos quimioprofilácticos.

**Palabras clave:** cáncer, quimioterapia, prevención, AINEs, ciclooxygenasa.

## **ABSTRACT**

The NSAIDs (non steroidal anti-inflammatory drugs) belong to one of the most consumed pharmacological groups around the world. Since the late eighties it is known that they can interfere in the tumor genesis, stopping the growth. From then on a series of research studies were set to prove and deepen in this discovery.

The evidence revealed until this moment presents itself favorably to the anti-inflammatory drugs as tumor protectors. The most complete and with better evidence are the ones made about colorectal cancer in relation to aspirin, where there are some clinical trials that consolidate this drug as a chemoprophylactic. This is not the only type of cancer that has been found to have inverse association with NSAIDs: other gastrointestinal, gynecological and hepatopancreatic tumors as well benefit from prevention with these medicines.

The studies which concluded that NSAIDs generate tumors are a few and have poorer evidence, apart from that they have not managed to clarify the mechanisms of carcinogenesis that NSAIDs have. However, there are different ways known by which COX (cyclooxygenase) catabolized reactions participate in the making of neoplasms. The most relevant is the PGE2 (prostaglandin E2) and its actions over the EP receptors through which it induces carcinogenesis. The action on the platelet cascade and various oncogenes are other routes of importance. The blockade of these protumor reactions due to the interaction of NSAIDs on the COX shows that there is biochemical reason to consider these drugs as tumor protectors.

Nevertheless, there is much to research in this field, with the aim of developing drugs that act on certain points of these carcinogenic pathways without altering the rest of the actions of the COX, generating unwanted effects; which are the biggest obstacle to consider the NSAIDs as perfect chemoprophylactics.

**Key words:** cancer, chemotherapy, prevention, NSAIDs, cyclooxygenase.

## **1. INTRODUCCIÓN**

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) conforman una de los grupos farmacológicos más heterogéneos. Desde el descubrimiento del ácido acetilsalicílico (AAS) a finales del siglo XIX, se empezaron a sintetizar diversos fármacos cuya función era la de generar un efecto analgésico y antiinflamatorio que calmara las dolencias de los pacientes. A día de hoy son de los medicamentos más usados en la vida diaria.(1)

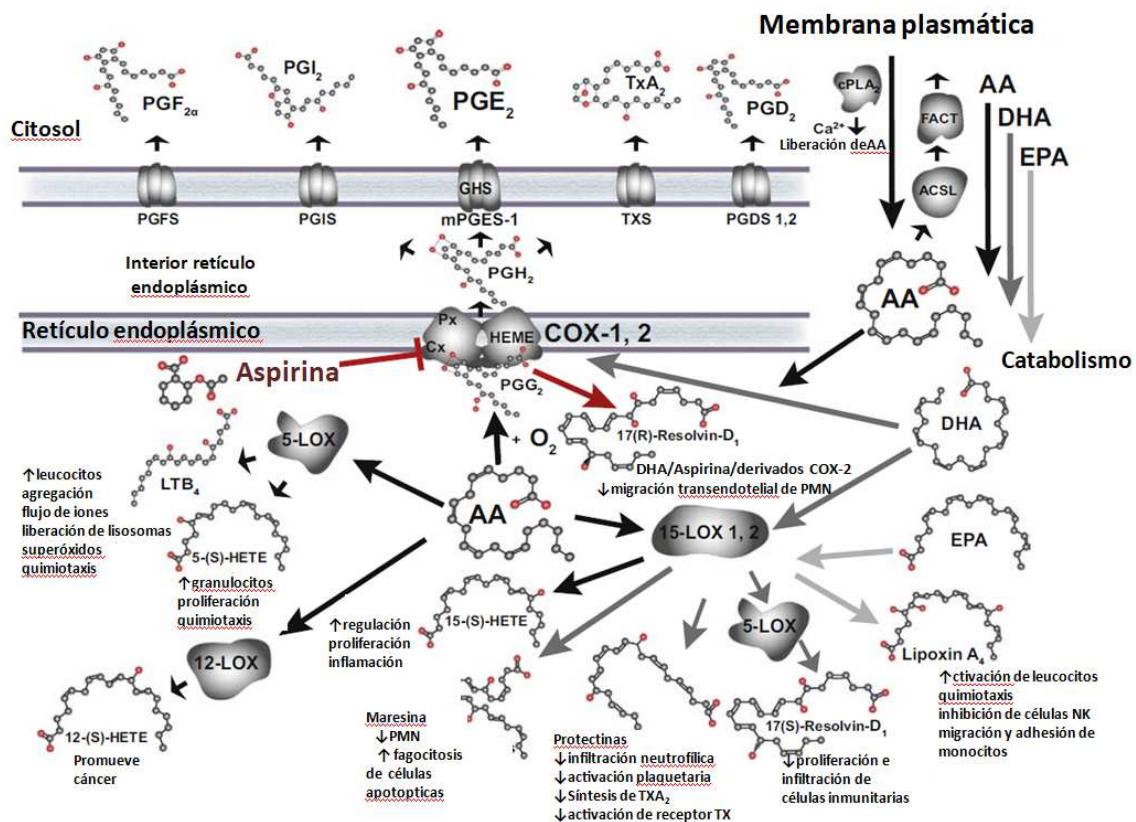
A pesar de su diversidad, la piedra angular que unifica a todos estos compuestos es su mecanismo acción, que es la inhibición de la enzima ciclo-oxygenasa (COX), también conocida como prostanglandina endoperóxido H sintasa (PGHS). Esta enzima forma parte de la cascada de la inflamación que generan las prostanglandinas (PG). Las PG forman parte de los eicosanoïdes, un grupo de moléculas de carácter lipídico, surgidas de la oxidación de ácidos grasos esenciales, especialmente del ácido araquidónico (AA), precursor de muchas de ellas. Estos ácidos grasos son procedentes de los fosfolípidos de membrana, los cuales fueron convertidos en AA por medio de la fosfolipasa A2. El AA es introducido dentro de la célula y llevado a ciertos orgánulos como el retículo endoplasmático, en cuya membrana se encuentra la COX. La COX lleva a cabo dos reacciones: una transformación del AA en prostanglandina G2 (PGG2) y posteriormente, por medio de una acción peroxidasa, reduce la PGG2 a prostanglandina H2 (PGH2), precursora de la mayoría de las PG. La más importante de ellas es la prostanglandina E2 (PGE2). Ésta es generada mayormente por la prostanglandina sintetasa (PGES)(2)

La PGE2 lleva su acción uniéndose a receptores de prostanglandinas EP, los cuales a su vez tienen en su conformación proteínas G que dan lugar a la señalización que iniciará las acciones. Por medio de EP1, la PGE2 produce la constricción de los bronquios y del músculo liso del tracto gastrointestinal. EP2 causa acciones contrarias, entre ellas la vasodilatación. EP3 reduce la secreción de ácido gástrico, estimula la contracción uterina en el embarazo, estimula la agregación plaquetaria y también inhibe la lipólisis entre otros. EP4 también favorece la relajación muscular lisa aparte de otras acciones.(3)

Dentro de las PG encontramos la PGI2 que forma un subgrupo dentro de los eicosanoïdes, denominados prostaciclinas. Ésta es generada por otras sintasa distinta a la de PGE2. Las prostaciclinas actúan igualmente a través de receptores unidos a proteínas G, y en este caso inducen la vasodilatación, broncodilatación y combaten frente a la unión de las plaquetas. Otras PG de menor relevancia clínica son la PGD2 y la PGF2 $\alpha$ .(4)

A parte de las PG, se sintetizan otro tipo de eicosanoïdes a través de la vía de la COX, como los tromboxanos, más concretamente el tromboxano A2. Producido por su propia sintasa (como el resto de PG), los tromboxanos se encargan de funcionar como

reguladores sanguíneos, puesto que actúan como vasoconstrictores y cuando son segregados por las plaquetas activadas realiza una función protrombótica estimulando la agregación.(4) (Figura 1)



(Figura 1) Metabolismo del AA: El AA es transportado al interior de la célula donde es metabolizado por dos vías, la de la COX para generar PG y por la de la LOX con el fin de sintetizar leucotrienos y otros mediadores de la inflamación.(1)

La COX es una enzima especial no solo por tener esas dos funciones ciclooxygenasa y peroxidasa, que ya hemos comentado, sino porque tiene dos isoformas que se presentan en diferentes células y poseen objetivos aparentemente distintos.

La primera isoforma, denominada COX-1, es expresada en la mayoría de células y tejidos como las plaquetas, el endotelio, el epitelio digestivo, etc. Tiene una función homeostásica y regulación de diversas funciones del organismo como si se tratara de un “housekeeper” o guardián. Es por eso que se la denomina constitutiva. Se encarga de la protección de la mucosa gástrica frente al ácido endógeno, actúa como regulador del flujo sanguíneo renal, interviene en la agregación plaquetaria, contracción uterina, diferenciación celular,...

La otra isoforma COX-2, aunque existe de forma fisiológica en pequeña proporción y en algunos tejidos, es mayormente inducida por la presencia de daño tisular y el estímulo de varios mediadores inflamatorios como IL-1, factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) y lipopolisacáridos. Participa activamente en tejidos como el endotelio vascular

y media en la inflamación, en la sensación de dolor, como quimiotáctico para otras células del sistema inmune.(5)

El papel de la COX-1 en la inflamación no ha quedado del todo claro ya que hay estudios que han demostrado que la transcripción de ARN para sintetizar esta enzima apenas se ve aumentado durante este tipo de procesos. Por otro lado, se ha descubierto una tercera isoforma, COX-3, aunque al ser más reciente este hecho se conocen no muchos datos firmes sobre sus funciones. Al parecer esta isoforma procede del mismo gen que codifica la COX-1, el cual ha retenido un intrón en su ARN, cambiando la secuencia de aminoácidos que componen la enzima. La COX-3 es mucho más sensible que las isoformas 1 y 2 a la inhibición de ciertos AINEs como paracetamol, indometacina, ibuprofeno, diclofenaco y aspirina. No obstante, produce mucha menos PGE2 que sus semejantes. Esta enzima se expresa sobretodo en la hipófisis, lugar clave en la fisiología de la fiebre. De hecho, esta isoforma puede ser la razón por la cual el paracetamol es tan efectivo frente al aumento de temperatura corporal, ya que puede cruzar la barrera hematoencefálica.(6)

Por último, en la superfamilia de los eicosanoides que derivan del ácido araquidónico nos quedan los leucotrienos, que a diferencia del resto de PG no derivan de las reacciones enzimáticas de la COX sino que siguen una vía distinta, metabolizada por la lipooxigenasa (LOX). Los leucotrienos también actúan sobre receptores ligados a proteínas G mediante los cuales generan respuestas proinflamatorias y quimiotácticas. De hecho, son participantes primordiales en la fisiopatología del asma, ya que además potencia la broncoconstricción y facilitan la permeabilidad vascular que permite el paso de células del sistema inmune que favorecen la respuesta descompensada típica del asma. No obstante, los leucotrienos no son los objetivos de los AINEs sino de otro tipo de antiinflamatorios denominados antileucotrienos, que antagonizan los receptores diana de los primeros.(2)

Así pues, es como mediante el bloqueo de la COX la forma en la que los AINEs ejercen su función, impidiendo la fabricación de todas las PG que hemos expuesto antes y todos los efectos que causan. De este modo, los AINEs ejercen acción antiinflamatoria y analgésica, que es la principal razón por la que fueron desarrollados y comercializados. El rango terapéutico que tienen según la escala del dolor de la OMS es bajo-medio y no llega al nivel de analgesia que otros fármacos como los opioides mayores tienen.(4)

No obstante, el hecho que la COX intervenga en tantas reacciones de la homeostasis interna hace que el bloqueo de esta enzima lleve consigo efectos no deseados más allá de la analgesia y antiinflamación. Aunque se han intentado desarrollar AINEs que ejerzan su acción sobre la COX-2 y deje libre a la constitutiva, estos siguen interaccionando con ésta aún en pequeña proporción y por otro lado, el bloqueo de la COX-2 exclusivo también tiene sus efectos adversos.(7)

El principal efecto adverso que tienen los AINEs es el daño gastrointestinal. Las PG ayudan a la protección de la mucosa gástrica promoviendo la secreción de mucina y bicarbonato desde el epitelio para formar una barrera que lo proteja del ácido estomacal. Con las PG bloqueadas se pierde este escudo y el ácido gástrico interacciona con las células ocasionando una disrupción y daño microscópico. Si la toma de AINEs es crónica los mecanismos de reparación se ven superados y lo que era de tamaño microscópico se hace visible en forma de ulceración (con todas las complicaciones que una úlcera puede llegar a tener). A la acción de los AINEs también se unen otros agentes gastrolesivos como el H. pylori o el descenso en la renovación de tejidos que ocurre conforme se ganan años. Ésta es la razón por la cual algunos pacientes requieren de la toma concomitante de inhibidores de la bomba de protones para evitar estas lesiones. Los AINEs también pueden generar toxicidad renal al bloquear la acción vasodilatadora de las PG causando un cuadro de insuficiencia renal por falta de riego sanguíneo y/o por nefritis intersticial que genera una necrosis papilar y la consecuente enfermedad renal crónica. Algunos antiinflamatorios poseen toxicidad cardiovascular debida, entre otras cosas al bloqueo de la vasodilatación mediada por PG. Esto aumenta el riesgo de infarto de miocardio y de ictus considerablemente con algunos fármacos. Otro efecto adverso es la hepatotoxicidad. La sobredosis de AINEs puede generar una elevación de las enzimas hepáticas aunque para alcanzar el fallo total del órgano es preciso una cantidad de fármaco difícil de alcanzar. No obstante, la toxicidad en hígado de algunos paraaminofenoles como el paracetamol sí que es más frecuente y fácil de producir. Esto es debido a un metabolito del citocromo P450 que requiere de la presencia de glutatión para evitar causar necrosis celular al generar radicales libres. Cuando el glutatión se agota puede producirse una hepatitis aguda fulminante que llegue a precisar de un trasplante como terapia. Al interaccionar con la COX y evitar que se genere tromboxano A2, se inhibe la agregación plaquetaria; que en principio puede ser nuestro objetivo terapéutico, pero en los casos que no, es un factor de riesgo para sangrados el hecho de tomar AINEs. Éstas son algunas de las principales complicaciones de la toma de estos antiinflamatorios, aunque son muchísimas las reacciones adversas que se pueden presentar.(8)

La familia de los AINEs es muy heterogénea y está conformada por moléculas muy distintas entre sí a pesar de compartir acciones similares. Para un manejo más fácil se suelen agregar en grupos y la composición de su estructura química es la manera más común de clasificarlos. (*Tabla 1*)

| Grupo terapéutico | Fármaco  |
|-------------------|--|
| Salicilatos       | Ác. acetilsalicílico, salsalato, diflunisal, fosfosal. |
| Pirazolonas       | Fenilbutazona, metamizol.                              |
| Oxicanes          | Piroxicam, meloxicam, tenoxicam.                       |
| Indolacéticos     | Indometacina, sulindaco.                               |
| Arilacéticos      | Diclofenaco, aceclofenaco, nabumetona.                 |
| Arilpropiónicos   | Ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, flurbiprofeno.     |
| Fenamatos         | Ác. mefenámico, meclofenamato.                         |
| Coxibs            | Celecoxib, etoricoxib.                                 |
| Paraaminofenoles  | Paracetamol.   |

(Tabla 1) Clasificación de los AINEs por su estructura química(84)

Los salicilatos fueron el primer grupo que se sintetizó y comenzó a usar como medicamento. El ácido acetil salicílico (AAS) es el más representativo. Su uso como analgésico y antiinflamatorio se ha ido reduciendo con el paso de los años debido a sus efectos adversos como la posibilidad de causar un síndrome de Reye en niños y a la aparición de otros AINEs mejor tolerados. Sin embargo, su uso como antiagregante plaquetario a dosis bajas está muy extendido. Dentro del grupo de las pirazolonas el metamizol es el más característico. Su efecto antiálgico es similar a la de algunos opioides en dosis bajas y dentro de los AINEs es de los que mayor techo terapéutico posee. Su efecto secundario más nocivo es la agranulocitosis que pueden llegar a causar. Tal es así que algunos países han desechado su uso.(9–11)

Los derivados del ácido propiónico o arilpropiónicos contienen algunos de los fármacos más usados en la vida diaria de muchos pacientes, tal como sucede con el ibuprofeno. Sus efectos gastrointestinales son mejores tolerados que los de los salicilatos aunque siguen siendo su principal problema. El naproxeno de hecho tiene peor tolerancia digestiva aunque es de los mejores AINEs respecto a riesgo cardiovascular. El diclofenaco, miembro de los arilacéticos, es el AINE con peor tolerancia a nivel cardiovascular.(9–11)

Los paraaminofenoles con el paracetamol a la cabeza son un grupo peculiar ya que poseen propiedades analgésicas y antipiréticas pero de escasa acción antiinflamatoria. Es ésta la razón por la que a veces quedan excluidos de la familia de los AINEs o relegados a una segunda línea desde un punto de vista organizativo, ya que desde un punto de vista práctico, el paracetamol es un medicamento de uso muy extendido. Su mayor problema es el riesgo de toxicidad hepática nombrado antes.(9–11)

Por último, con el descubrimiento de la COX-2, se intentó diseñar principios activos que interaccionaran solamente con esta isoforma, dejando libre la constitutiva y así evitar generar efectos no deseados. De esta forma llegaron al mercado los COXIBs o inhibidores selectivos de la COX-2. Cumplieron las expectativas de ser buenos antiinflamatorios con escasa toxicidad gastrointestinal y escasa disminución de la agregación plaquetaria. A pesar de ello, el “boom” de los COXIBs se vio frenado por el

aumento de riesgo cardiovascular que venía acompañando su uso; además que se observó que la inhibición que realizaban no era totalmente exclusiva sobre la COX-2 sin dejar la COX-1 libre. La hipótesis que se baraja respecto al porqué del daño cardiovascular que rodea a los COXIBs puede deberse al bloqueo de la COX-2 en los vasos sanguíneos; lo cual llevó a un desequilibrio en la relación tromboxano A2/PGI2 (ya que el tromboxano parece inhibirse más al bloquear la COX-1). La falta de síntesis de PGI2 reduce su acciones vasodilatadoras y antiagregantes, con el consiguiente riesgo que acarrea para pacientes con enfermedad ateroesclerósica que ven aumentado el peligro de trombosis en sus vasos.(9–11)

## **2. OBJETIVO**

Una vez descritos los principales grupos farmacológicos, nos centraremos en el objetivo de este proyecto: indagar en la relación de los tumores con las vías de la inflamación, de cómo los AINEs pueden interaccionar con ellas y de si su efecto es beneficioso para frenar el desarrollo de neoplasias o si por el contrario, podrían dar pie a un aumento de la prevalencia de las mismas.(12)

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

Para la realización de este trabajo se procedió a una revisión de la evidencia existente en bases de datos biomédicas como Pubmed y Cochrane sobre los AINEs y su relación con diversos tipos de cánceres.

Se usaron los términos Mesh “Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents”, “Neoplasm” y descriptores similares; combinándolos después con los operadores booleanos AND y OR con el resultado final de búsqueda tal que así: “(NSAID OR Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agent OR Agent, Nonsteroidal Anti-Inflammatory OR Anti-Inflammatory Analgesics OR Anti-Inflammatory Agent, Nonsteroidal) AND (neoplasms OR oncology OR cancer OR tumor OR malignancy)”.

Con el objetivo de acotar más la evidencia presentada, se escogieron artículos de ensayos clínicos, metanálisis y revisiones previas, los cuales no tuvieran una fecha de publicación más allá de 2010. De este grupo, se utilizaron aquellos de los cuales se pudo extraer el texto completo. Del mismo modo se revisaron las referencias bibliográficas citadas por los autores en los artículos. Se decidió excluir aquellos artículos que no siguiesen el tema del trabajo; por ejemplo, publicaciones que se ajustasen al papel de los AINEs como analgésicos en tumores más que a indagar si pudieran tener efectos modificadores sobre el curso de las propias neoplasias.

| Búsqueda  | Nº de resultados |
|---|------------------|
| NSAID   | 240554           |
| NSAID OR Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agent OR Agent, Nonsteroidal Anti-Inflammatory OR Anti-Inflammatory Analgesics OR Anti-Inflammatory Agent, Nonsteroidal   | 247981           |
| (NSAID OR Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agent OR Agent, Nonsteroidal Anti-Inflammatory OR Anti-Inflammatory Analgesics OR Anti-Inflammatory Agent, Nonsteroidal) AND (neoplasms OR oncology OR cáncer OR tumor OR malignancy)  | 42717            |
| (NSAID OR Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agent OR Agent, Nonsteroidal Anti-Inflammatory OR Anti-Inflammatory Analgesics OR Anti-Inflammatory Agent, Nonsteroidal) AND (neoplasms OR oncology OR cáncer OR tumor OR malignancy)+ 10 últimos años   | 20196            |
| (NSAID OR Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agent OR Agent, Nonsteroidal Anti-Inflammatory OR Anti-Inflammatory Analgesics OR Anti-Inflammatory Agent, Nonsteroidal) AND (neoplasms OR oncology OR cáncer OR tumor OR malignancy)+ 10 últimos años + Revisión sistemática o metaanálisis o ensayo clínico aleatorizado                             | 1212             |
| (NSAID OR Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agent OR Agent, Nonsteroidal Anti-Inflammatory OR Anti-Inflammatory Analgesics OR Anti-Inflammatory Agent, Nonsteroidal) AND (neoplasms OR oncology OR cáncer OR tumor OR malignancy)+ 10 últimos años + Revisión sistemática o metaanálisis o ensayo clínico aleatorizado + Texto completo disponible | 559              |

## **4. EVIDENCIAS CIENTÍFICAS DE LAS VÍAS DE ACTUACIÓN**

### **4.1. VÍA DE LA PGE2**

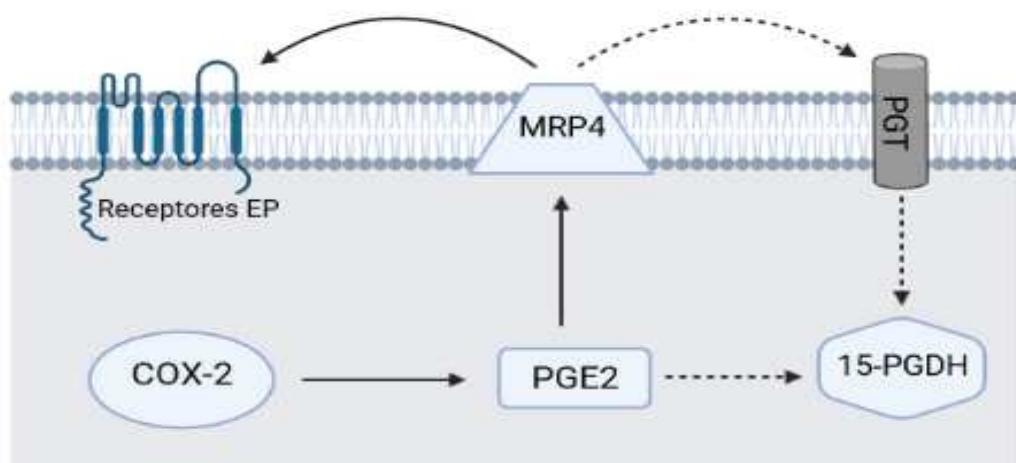
Una de las principales vías de participación en la carcinogénesis que tiene el metabolismo de la COX es mediante la PGE2. Ésta es una de las PG más abundantes y en cumple un papel crucial promoviendo en crecimiento tumoral. No es casualidad que sea la PG más predominante en cánceres como pulmón, mama, colon, etc., e incluso esté asociado con peor pronóstico.(13)

La cantidad de PGE2 en los tumores se encuentra aumentada por diversas razones. Una de ellas es por la sobreexpresión de la sintetasa microsomal 1 de PG (mPGES-1). La mPGES-1 es una de las enzimas que producen PGE2. Estímulos proinflamatorios y prooncogénicos como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la expresión de Kras, inducen la génesis de esta sintetasa, la cual, en adenomas colorrectales aparece en mayor cantidad. A medida que se han ido descubriendo las funciones de esta enzima en el cáncer, ha crecido el interés en la síntesis de principios que bloquen selectivamente el mecanismo de esta enzima.(13)

Otra de las formas de incrementar la acción de la PGE2 es transportándola al medio extracelular. De esta labor se ocupa la proteína 4 de farmacoresistencia múltiple (MRP4), transportadores de la familia de las ABC (ATP binding cassette). Del mismo modo, se sabe que algunos AINEs como la indometacina pueden inhibir la función de la MRP4. Otros transportadores que movilizan el PGE2 al exterior de la célula son los polipéptidos de transporte de iones orgánicos OATP2B1 y OATP4A1, los cuales también pueden ver su acción frenada en cierto grado por los AINEs. (14–18)

Dentro de la regulación de la PGE2, el transportador de prostanglandinas (PGT) da inicio al catabolismo de la sustancia, extrayéndola del medio extracelular al citosol de nuevo. Por tanto, el PGT facilita la resolución de la respuesta inflamatoria. No obstante, una situación de inflamación crónica reduce la expresión de PGT a niveles inferiores a los de un tejido normal. Como los tumores implican ambientes proinflamatorios es posible que ésta sea la razón por la que hay menos PGT en cánceres colorrectales. Algunos estudios con ratones con este tipo de tumores que presentaban infraniveles de PGT, quimioterapias con agentes desmetilantes como 5-aza-2'-desoxicitidina logran incrementar la expresión de este transportador. Por otro lado, un estudio con ratones diabéticos mostró que estos presentaban cantidades más grandes de PGT, debido a que la hiperglucemia mantenida induce su síntesis. Al haber más, causaba déficit de PGE2 en la dermis, lo cual se hipotetizó como causa de una mala curación de las heridas y el porqué de la persistencia de úlceras en la piel de los diabéticos. (Se observó que presentaban niveles disminuidos de factores proangiogénicos). Del mismo modo, la inhibición de la PGT permitía reducir el tiempo de cierre y curación de estas heridas.(19)

El final del catabolismo de la PGE2 viene precedido por la 15-hidroxiprostanglandin deshidrogenasa (15-PGDH), la cual transforma esta PG en metabolito E prostanglandina (PGEM), que ya es suficientemente estable como para ser excretado por la vía urinaria. El PGEM en orina está asociado con riesgo aumentando de padecer metástasis pulmonares en cáncer de mama. De hecho, podría ser utilizado en un futuro como biomarcador para vigilar la progresión y el pronóstico de los pacientes.(20) (Figura 2)



**(Figura 2) Catabolismo de la PGE2.** Tras ser sintetizada por la COX y su sintasa, la PGE2 es transportada al exterior celular por la MRP4 para que interaccione con los receptores EP. Cuando finaliza su acción vuelve a ser introducida en el medio intracelular por la PGT para ser degradada por la 15-PGDH(21)

15-PGDH está considerado como un supresor tumoral, ya que la baja presencia de esta enzima se asocia con aumento de la carcinogénesis en mama, páncreas, colon y pulmón. En el cáncer de mama está correlacionada la expresión de 15-PGDH con la de receptores estrogénicos, siendo ambos de buen pronóstico si están presentes.(21)

Esta enzima también ha sido estudiada como sustrato de acción de los AINEs, los cuales incrementan su génesis y detienen su descenso, actuando de esta manera como frenadores de tumores. Una investigación estadounidense profundizó sobre este asunto, suministrando AINEs como flurbiprofeno e indometacina a tumores de colon, pulmón y glioblastoma. Se observó que el flurbiprofeno estimulaba la expresión de 15-PGDH en cáncer de colon y además, evitaba su degradación disminuyendo la acción de algunas metaloproteasas que se encargan de inhibir esta enzima. Aplicaciones de flubiprofeno modificado para que solo actuase sobre la 15-PGDH y no sobre la COX-2 mostró, que la inducción de la primera era completamente independiente de la inhibición de la COX-2.(22)

En relación a la 15-PGDH, otro estudio demostró que pacientes que tomaban aspirina para prevenir la aparición de cáncer colorrectal tenía menos posibilidades de terminar

desarrollándolo si poseían una alta expresión de 15-PGDH; abriendo así la posibilidad de usar el 15-PGDH como biomarcador asociado a mejores resultados de quimioprevención. De hecho, en un trabajo diferente la presencia de 15-PGDH era necesaria para que la quimioprevención con celecoxib fuera efectiva frente al cáncer colorrectal.(23,24)

Otra de las partes interesantes de la vía de la PGE2 es la acción de la misma sobre los receptores de prostanglandinas (EP). Existen 4 tipos que accionan sobre proteínas G que pueden ser inhibitorias o estimulantes, mediante la activación de segundos mensajeros como cAMP o  $\text{Ca}^{2+}$ , que generan una cascada de señales para potenciar la proliferación celular, frenar la apoptosis e invadir tejidos.

Algunos laboratorios están investigando el uso de antagonistas de los EP, más concretamente del EP4 como mecanismo de freno de metástasis en cáncer de mama y los primeros resultados fueron prometedores.(25,26)

En tumores colorrectales se ha estudiado cómo la PGE2 facilita la inmunotolerancia, básica para la progresión del cáncer, mediante diversos métodos como el cambio de respuesta de los linfocitos T o un deficiente funcionamiento de las células presentadoras de antígenos.(27)

En relación con las últimas, una de las estirpes que más se ven afectadas son las células dendríticas, encargadas de la presentación de antígenos con el fin de generar una respuesta inmune frente a ellos. Estudios *in vitro* e *in vivo* mostraban que PGE2 modulaba la actividad de estas células afectando a la maduración, diferenciación y a su capacidad de secretar citoquinas. Reducía la diferenciación mediante la disminución de deshidrogenasas retinales, claves para manejar la función de las células dendríticas. La maduración la impedía mediante el bloqueo de indoleamina 2,3 dioxigenasa e IL-12 entre otras, y frenando la expresión de marcadores celulares. Por otro lado, PGE2 provoca que las células dendríticas favorezcan la tolerancia de células T mediante CD25 y la indoleamina. Inhibe también la capacidad de presentación de antígenos mediante el aumento de IL-10 y aumenta la cantidad de IL-23 reduciendo IL-12 lo que potencia la función de los Th17. Además inhibe la secreción de IFN $\alpha$  lo cual resulta en un descenso de la secreción de citoquinas por parte de Th1.(27,28)

Los macrófagos también juegan su papel en la génesis de tumores. Cuando se activan pueden proporcionar una respuesta M1 (mediante Th1) o M2 (Th2 dependiente). Mientras que el tipo M1 producen citoquinas y mediadores que contrarrestan a las células tumorales; el fenotipo M2 está asociado con los macrófagos existentes en el ambiente tumoral, y que estos promueven la angiogénesis, la migración y reducen la respuesta inmune a la neoplasia. Aunque no está muy claro como se ve afectada la función de los macrófagos por parte de PGE2, en modelos tumorales de colon se ha observado que la sobreexpresión de 15-PGDH redirige la respuesta M2 de los

macrófagos a M1. Así surge la hipótesis de que PGE2 podría beneficiar el desarrollo de macrófagos M2 en los tumores. Otros estudios apoyaban la teoría de que PGE2 promovía el reclutamiento de macrófagos en regiones tumorales y que facilitaban la transformación a M2 mediante la disminución de la respuesta de Th1. Por último, PGE2 es capaz de inhibir la fagocitosis alveolar de macrófagos mediante EP2.(27,28)

Otra de las estirpes celulares inmunitarias que se ve afectada por la acción de la PGE2 son los linfocitos “natural killer” (NK). La supresión de la actividad de los NK se ha demostrado como factor relevante en el empeoramiento del pronóstico de muchos tumores. PGE2 reduce la actividad citotóxica de los NK inhibiendo algunos de sus receptores. Por otro lado, disminuye la capacidad que tienen estos linfocitos de producir interferón gamma, el cual es vital para la cumplimentación de sus funciones, mediante la interacción con EP2.(28)

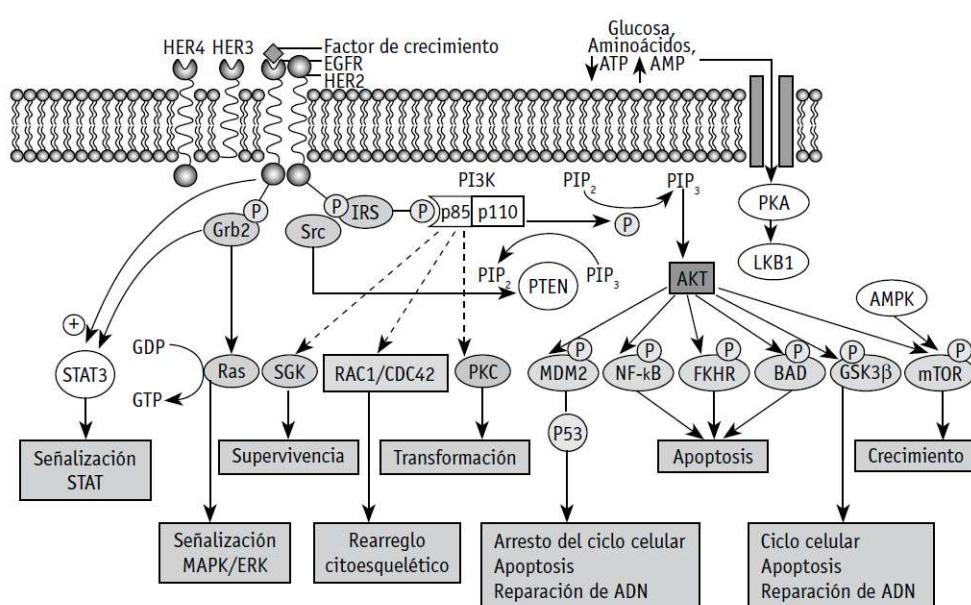
PGE2 también es capaz de promover la diferenciación de precursores mieloides en células supresoras de origen mieloide (MDSCs). Las MDSCs trabajan a favor del fin de la respuesta inmune bloqueando las funciones de los linfocitos T y los NK. Antagonistas del receptor EP2 e inhibidores selectivos de la COX2 previenen la proliferación de este tipo de células.(28)

Como ya hemos descrito antes, PGE2 altera el balance entre los linfocitos T helper CD4 a favor de Th2 aumentando la síntesis de citoquinas como IL-4, IL-10 e IL-6 y reduce la producción de TNF $\alpha$ , interferón gamma e IL-2, claves para la génesis de Th1. La inversión de este equilibrio con predominio de Th2 cambia la respuesta inmunitaria a una más “favorable” para la supervivencia de las células neoplásicas. Además, induce la fabricación de IL-17 e IL-23 que potencian la expansión de linfocitos Th17 en el microambiente tumoral. Los linfocitos T citotóxicos CD8 ven su proliferación frenada por la acción de PGE2. También reduce su actividad citotóxica por medio de la reducción de la liberación de interferón gamma. Por otra parte, los CD8 son frenados por la disminución de la presentación de antígenos por parte de células dendríticas, afectadas por la acción de PGE2 tal como mostramos antes. Por último, quedan dos grupos celulares que participan en la respuesta inmunitaria a los tumores y que se ven afectados por PGE2: los linfocitos T reguladores (Tregs) y los mastocitos. Los Tregs son bloqueadores de la función inmune y potencian la autotolerancia a determinadas células. Los mastocitos, en tumores, se ha visto que bajos niveles se asocia con mala vascularización, pobre crecimiento e invasión, y por lo tanto mejor pronóstico. Por su parte, PGE2 es estimulante para la diferenciación de estas células y en consecuencia, un estimulante para el avance tumoral por las acciones de las mismas.(28)

## 4.2. VÍA DE LA PIK3CA

La vía fosfoinositol-3-quinasa (PI3K) es uno de los trayectos de la carcinogénesis que más relevancia está adquiriendo en los últimos años conforme se ha ido estudiando.

La PI3K es una enzima encargada de la fosforilación del fosfatidil inositol 3,4 difosfato en fosfatidil inositol 3, 4, 5 trifosfato, el cual a su vez conduce a la activación de la proteína Akt. Ésta tiene una gran importancia en la preservación de la célula y en impedir la apoptosis de la misma. Posee muchas formas de lograr este objetivo, una de ellas es la inactivación del gen supresor de tumores, p53, mediante la fosforilación de la proteína MDM2 (la cual ejerce su efecto negativo sobre el p53). Otra de los medios es el aumento de expresión de genes antiapópticos como CREB, NF-KB e HIF-1 $\alpha$ . (Figura 3)



(Figura 3) Vía de la PIK3CA. A través de la vía de la COX es activada la PI3K, la cual desencadena una cascada que facilita la supervivencia celular, resistencia a la apoptosis y genera una retroalimentación positiva con la COX.(29)

La relación de esta vía con la de la COX es que los productos finales de esta última, por medio del receptor 4 de PGE2, consiguen la activación del factor de crecimiento epidérmico (EGF) el cual a su vez actúa estimulando de receptores de membrana tirosina quinasa que fosforilan el sustrato del receptor de insulina, que hará lo mismo con la PI3K, provocando un cambio conformacional que la activará.(29)

Así pues, las irregularidades en la vía de la PI3K son comunes en el desarrollo neoplásico. Una de las mutaciones más frecuentes es la que afecta al gen PIK3CA, el cual codifica la subunidad catalítica p110 de la enzima. Una expresión errónea de este gen conlleva un funcionamiento acelerado y descontrolado de la PI3K, con las consecuencias carcinogénicas que se han descrito antes. Esta mutación ha sido

observada en diversos tipos de cánceres incluyendo mama, ovario, hepatocelular, colorrectal, pulmonar y cerebrales.(30)

Además, está descrito que las mutaciones de PIK3CA y la desregulación de la vía de la PI3K genera un aumento de la actividad de la COX-2 y síntesis de la PGE2, resultando en la inhibición de la apoptosis en algunos tumores y provocando un círculo vicioso que mantiene en constante funcionamiento los procesos mediados por la PI3K.(31,32)

Con todo esto, se sugirió que tratamientos con AINEs podían conseguir frenar la cascada que acarrean las mutaciones del PIK3CA inhibiendo la COX-2 y reduciendo la proliferación descontrolada que surge cuando esta vía está tan activada. No obstante, este mecanismo, a pesar de parecer evidente no se ha llegado a demostrar que sea del todo cierto. Sin embargo, se han realizado diversos estudios, identificando las mutaciones PIK3CA en los tumores y tratándolos con varios tipos de AINEs (sobretodo AAS) consiguiendo resultados no demasiado concluyentes que analizaremos más adelante.(1,33)

#### **4.3. VÍA DE LA LIPOOXIGENASA**

La vía de la LOX que puede seguir el ácido araquidónico también tiene se ha sugerido que tiene su participación en la carcinogénesis. Una de las LOX implicadas en esto puede ser la 15-LOX. Esta enzima tiene dos isoformas en los humanos, 1 y 2, siendo la 1 la que nos interesa en este caso. 15-LOX-1 y sus productos, ácido 15-S-hidroxieicosatetraenoico y ácido 13-S-hidroxioctadecadienoico funcionan como quimiotácticos para los neutrófilos, afectan a la expresión de moléculas de adhesión, inhiben el NF-KB y entre otros, conducen a la apoptosis en ciertas líneas de carcinogénesis celular.(34)

En estudios con ratones de laboratorio, a un grupo se le había modificado genéticamente una de las LOX existentes en ellos por una 15-LOX-1 humanizada (aunque en ratones el producto era distinto al generado en seres humanos). Comparándolo con otro conjunto con una LOX no mutada, los que tenían una LOX humanizada desarrollaron menos tumores colorrectales que los ratones que no poseían la 15-LOX-1.(34)

Además, también se comprobó que ratones con la 15-LOX-1 tenían cantidades inferiores de factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), lo cual podría inhibir ciertas vías de la carcinogénesis. Así pues, parece que existe cierta relación entre la función de la 15-LOX-1 y la supresión del desarrollo de tumores; no obstante, que funcione de esta manera en una especie no quiere asegurar que en la nuestra el procedimiento vaya a ser el mismo y desde luego son necesarios más estudios en esa dirección. La relación que esta vía podría tener con los AINEs es que la inhibición de la COX-2 provoca una

derivación en el metabolismo del ácido araquidónico, desviando la producción a la vía de las LOX, consecuentemente pudiendo aumentar el efecto anticarcinogénico de la 15-LOX-1 que hemos comentado.(34)

Siguiendo con el tema de la derivación que causa la interrupción de las reacciones mediadas por la COX a la vía de las LOX, podemos encontrar una situación completamente opuesta a la descrita en la 15-LOX-1 y es el hecho de favorecer el progreso de actividad tumoral.

Como ya sabemos, el bloqueo de la COX-2 abre aumenta la actividad de otras LOX, una de ellas es la 5-LOX y su producto principal, leucotrieno B4. Se ha demostrado que la 5-LOX aparece más activa en algunos adenomas de colon. La 5-LOX se cree que activa mantiene la supervivencia de células cancerosas por medio de mecanismos similares a la de la COX-2. (35)

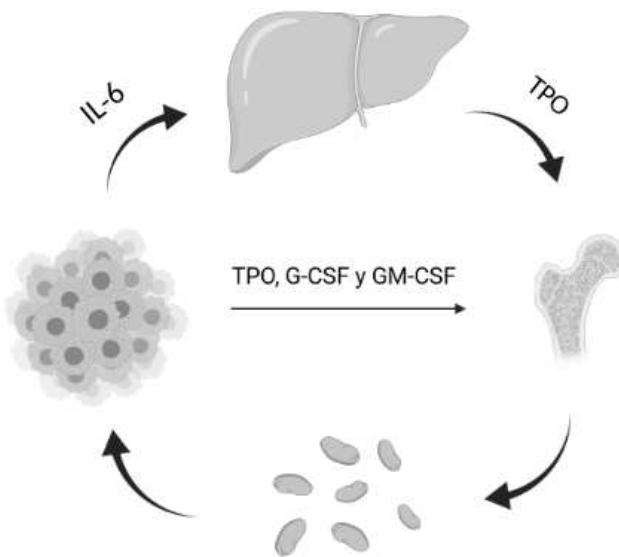
De esta forma se pensó que el bloqueo de la COX, pudiendo tener efectos beneficiosos contra el cáncer, estos serían contrarrestados por la sobreexpresión y regulación de la 5-LOX. Con el objetivo de aclarar este shunt y sus consecuencias se realizó un estudio que arrojó ciertos claros sobre el asunto, asegurando que el “shunt” podría explicar el fallo de los inhibidores de la COX para producir un efecto anticarcinogénico suficiente o de una relevancia más notable.(36)

Debido a esto, podría ser una posible ruta de investigación futura el bloqueo simultáneo de la COX y la LOX como terapia frente al cáncer.(1,37)

#### **4.4. VÍA PLAQUETARIA**

La relación entre el aumento de la actividad y proliferación de las plaquetas en pacientes con tumores es bien conocida desde el siglo XIX, aunque su estudio y entendimiento no pudo llevarse a cabo hasta la segunda mitad de la último siglo.(38)

No es infrecuente observar trombocitosis y fenómenos trombóticos en personas que padecen ciertos tipos de cánceres. El aumento del número de plaquetas se debe a la producción de diversas sustancias quimiotácticas por parte de las células tumorales. Principalmente se debe a la génesis de IL-6 la cual es dirigida contra el hígado, donde se sintetiza la trombopoyetina, que más tarde va a la médula ósea e induce la fabricación de plaquetas. Otras pruebas, no tan sólidas como la anterior aseguran que existen otras vías para aumentar la producción de plaquetas mediante citoquinas que son secretadas por las células malignas y que directamente acuden a la médula, como trombopoyetina sintetizada por ellas mismas o factor estimulador de colonias granulocíticas.(38) (*Figura 4*)



**(Figura 4) Trombocitosis inducida por tumores.** Las células tumorales secretan una serie de citoquinas que inducen ellas mismas a la medula ósea la producción de plaquetas activadas o por medio del hígado, sintetizando este trombopoyetina.(38)

Ahora bien, a los tumores les hace falta algo más que un aumento de la cantidad de plaquetas para sus objetivos (que es la supervivencia, diseminación y metastatización a otras regiones del cuerpo), necesita que éstas se activen. Cuando se activan obtienen un potencial metastásico mucho mayor. Cuando entran en el torrente sanguíneo, las células malignas son muy sensibles al sistema inmune y a las fuerzas mecánicas de la corriente y son eliminadas con relativa facilidad. Sin embargo, cuando las plaquetas se activan, forman se agregan a los cúmulos de células cancerígenas como si se tratara de una falange espartana, defendiéndolas de la acción de las células inmunitarias que no pueden llegar hasta la tumorales. Además, este agregado termina funcionando como un trombo que puede embolizar en vasos sanguíneos de otros órganos facilitando a las células tumorales la proliferación en zonas distantes a las del tumor primario.(39)

La agregación plaquetaria es inducida por la sobreregulación de la cascada de la COX que termina generando tromboxano A2, el cual es degranulado por las propias plaquetas para potenciar esta unión cuando interactúa con el receptor de tromboxano. También favorece la interacción de plaquetas al expulsar ácido 12-hidroxieicosatetraenoico (12-HETE), un producto de la lipoxygenasa 12 que sintetiza a partir del ácido araquidónico.(39)

No obstante, las reacciones enzimáticas de la COX también pueden ir en contra de esta agregación. Un ejemplo claro es la PGI2, la cual genera una señal fuerte para evitar que puedan llevar a cabo su función y por tanto, puede funcionar como un potente antimetastásico. Las células tumorales se unen a las plaquetas mediante la expresión de la glicoproteína GPIb en sus membranas. Aunque no está del todo claro, se cree que ésta interacciona con el factor vonWillebrand del plasma para favorecer la agregación a las glicoproteínas de membrana de las propias plaquetas. Al mismo tiempo, otras interacciones mediante integrinas permiten estabilizar esta unión.(39)

A continuación, las células neoplásicas inducen la degranulación de multitud de mediadores inflamatorios por parte de las plaquetas. Entre estos se encuentran algunos como fibrinógeno, protrombina, factores de la coagulación y de vonWillebrand que se retroalimentan y continúan permitiendo la agregación plaquetaria y la formación de coágulos. Por otra parte, también se liberan numerosos factores de crecimiento de los cuales se beneficia el tumor para seguir aumentando de tamaño y también se aprovecha de los mediadores proangiogénicos que inducen la creación de nuevos vasos sanguíneos aberrantes que la neoplasia utiliza para nutrirse y diseminarse.(39)

El papel de los AINEs en esta situación reside principalmente en la reducción de la síntesis de tromboxano A2 al inhibir la COX1 de las plaquetas para prevenir su agregación. La aspirina es el fármaco de esta familia que más acción selectiva por la COX1 tiene. Con los COXIBs ocurre una situación desfavorable en este caso. A pesar de que reducen la acción proinflamatoria resultante de la PGE2, también reducen la síntesis de PGI2 al bloquear selectivamente la COX2. La PGI2 como habíamos explicado antes, bloquea la agregación plaquetaria. Ésta es una de las razones por las cuales los COXIBs tienen menores efectos secundarios a nivel gastrointestinal a cambio de un mayor riesgo de daño cardiovascular. En consecuencia, el tumor también se beneficia del bloqueo de la PGI2, lo cual podría indicar que los COXIBs, al menos por esta vía, favorecen la diseminación metastásica.(38,40)

#### **4.5. VÍA DE LA P53**

A pesar de que ya hemos visto la participación del gen supresor de tumores p53 en la vía de la PIK3CA, los AINEs pueden actuar de forma directa sobre este gen acetilándolo. La acetilación del p53 permite a este unirse al ADN e incrementar la expresión de dos genes principalmente: p21C1P1 y Bax.(41)

La p21 es una proteína que actúa sobre enzimas del ciclo celular, deteniéndolo cuando detectan daños en el ADN. No obstante, hay estudios que han sugerido que un aumento de expresión de p21 salva a las células de la apoptosis y que la eliminación de la misma favorece la sensibilidad a la muerte celular programada. Algunos AINEs, en especial la aspirina, inducen la síntesis de esta proteína, aunque esta producción no es constante, ya que al cabo de varias horas la cantidad de p21 se ve reducida. Por el contrario, la expresión de la proteína Bax es constante y proporcional a la cantidad de aspirina suministrada. Bax es una proteína proapoptótica.(41)

#### **4.6. VÍA DEL NF-KB**

El factor NF-KB también participaba en la cascada de la PIK3CA aunque los AINEs también tienen su acción directa sobre el mismo. El NF-KB o como su indica su nombre completo, factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas, es un complejo proteico que controla la transcripción del ADN. Existe de forma fisiológica y regula la proliferación celular, en especial en los linfocitos. Se activa por medio de citoquinas y señalizadores que generan las bacterias y virus que interaccionan con los receptores de los linfocitos. Así, se desarrolla la respuesta inmune frente a ellos. No obstante, en pacientes con neoplasias, el NF-KB suele estar desregulado y su actividad aumentada de modo que actúa como un factor antiapoptótico y proliferativo. La aspirina puede frenar esta vía al acetilar el IκB y favoreciendo su acción que es la de inhibir el NF-KB.(1)

#### **4.7. VÍA DEL CATABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS**

Es bien conocido que las células cancerígenas requieren un mayor consumo de energía para llevar mantener el metabolismo acelerado que tienen y conservar un ritmo de división celular aumentado. Buena parte de esta energía es obtenida en forma de ATP a partir del catabolismo de los carbohidratos, más concretamente a partir de la glucólisis. De hecho, el consumo de glucosa es tan elevado que en muchos cánceres puede marcarse con un radiotrazador y mediante un escáner PET-TC localizar la extensión de las células tumorales debido a la enorme avidez por esta molécula.(42)

La aspirina frena esta consecución de reacciones enzimáticas mediante el bloqueo de la 6-fosfofructo-1-quinasa (PFK). El AAS modifica la estructura cuaternaria de esta enzima disociando los tetrámeros activos en dímeros, los cuales son inactivos. De esta manera se evita la fosforilación de la fructosa-6-fosfato y que la glucólisis siga su camino. Otros estudios han comprobado que ésta no es la única enzima del metabolismo glucídico que se ve afectada; la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa puede ser acetilada por la aspirina.(42)

## **5. PAPEL DE LOS AINEs EN DISTINTOS TIPOS DE TUMORES**

### **5.1. CÁNCER COLORRECTAL**

La relación de los AINEs como posibles protectores de tumores se conoce desde hace más de treinta años cuando en 1988, Kune et al. publicaron un estudio de casos y controles en el que trataron de encontrar asociaciones entre el cáncer colorrectal y diversos fármacos, intervenciones y otras enfermedades crónicas. Su aportación ha permitido que el cáncer colorrectal sea el más estudiado de todos los tumores en su profilaxis con AINEs. El mecanismo subyacente por el cual estos fármacos pueden ser beneficiosos es el bloqueo de la COX-2 que, siendo indetectable en el epitelio gastrointestinal normal, aparece sobreexpresada en el 40% de los adenomas y el 80% de los carcinomas.(43)

Un estudio clínico con sulindaco demostró que este lograba reducir el número y el tamaño de los adenomas colorrectales. Con el descubrimiento de los COXIBs a principios de los 2000, se iniciaron una serie de ensayos clínicos con algunos de ellos como rofecoxib o celecoxib, con el objetivo de comprobar su beneficio frente a estos tumores. Los estudios proveyeron buenos resultados en la quimioprofilaxis, no obstante, tuvieron que finalizar las investigaciones debido al incremento del riesgo cardiovascular que llevaban consigo esta familia de AINEs.(43)

La aspirina fue el fármaco que Kune et al. vieron que tenía potencial quimiopreventivo. La mayoría de estudios epidemiológicos han apoyado la teoría de que la aspirina protege frente al carcinoma colorrectal. A pesar de que ha habido algunos ensayos clínicos cuyos resultados fueron negativos, una buena parte ha demostrado que la aspirina reduce la incidencia de adenomas y su recurrencia, con apenas efectos secundarios remarcables.(44)

La quimioprevención con aspirina se ha intentado usar también en cánceres colorrectales hereditarios. El ensayo multicéntrico CAPP2 concluyó que la toma de AAS es eficaz frente a placebo en la profilaxis de este carcinoma en pacientes con síndrome de Lynch. La asociación fue negativa en el resto de cánceres que forman parte de la esfera de este síndrome hereditario.(45)

### **5.2. CÁNCER GÁSTRICO**

El carcinoma gástrico es un tumor de alta prevalencia en el mundo aunque difiere mucho su presencia según regiones, siendo la asiática oriental la zona con mayor concentración de casos por población. Debido a esto, muchos estudios han sido realizados en estos países. El seguimiento a una cohorte coreana para descubrir la asociación de aspirina, metformina y estatina con el cáncer de estómago, mostró que la combinación de estos tres reducía la incidencia y la mortalidad por esta neoplasia. El

análisis separado la aspirina señalaba que su uso aislado era suficiente para disminuir los casos y los fallecimientos, mientras que metformina o estatina solo eran capaces de reducir la mortalidad.(46)

### **5.3. ESÓFAGO DE BARRETT**

El esófago de Barrett, su importancia recae sobre su potencial de evolución a adenocarcinoma de esófago. La génesis de esta metaplasia surge cuando el ácido de la cavidad gástrica asciende y contacta con el tramo inferior del esófago, recubierto de un epitelio escamoso estratificado, el cual no está hecho para soportar el pH bajo. La lesión de la mucosa obliga reemplazar el epitelio por uno cilíndrico similar al intestinal, el cual puede desembocar a un adenocarcinoma ya que la agresión está obligando a reponer constantemente las células que tapizan la mucosa. Son muchos los estudios que se han hecho que demuestran que el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) reducen el riesgo de progresión neoplásica del esófago, al reducir la cantidad de ácido secretado por el estómago. De hecho, se recomienda su uso en reflujo y cuando se presenta esta metaplasia.(47)

La aspirina y otros AINEs han sido valorados como potenciales quimioprofilácticos en el Barrett, debido a su potencial inhibidor de vías carcinogénicas. Son varios los estudios que confirman el beneficio consumir antiinflamatorios frente al Barrett y evitar su progresión. Un análisis de 6 estudios poblacionales, 5 de casos y controles y uno de cohortes, con más de 1000 sujetos participantes mostró que el consumo de AINEs tuvo una reducción de riesgo de desarrollar adenocarcinoma de esófago estadísticamente significativa. Además se vio concordancia entre el aumento de la dosis suministrada y la duración de la toma con mayores descensos del riesgo de adenocarcinoma. La asociación era igual de relevante entre los que consumían aspirina como entre los que tomaban AINEs distintos a los salicilatos.(48)

Un metaanálisis publicado en el British Journal of Cancer basado en ocho estudios (de cohortes y de casos y controles) también apoyó esta tesis de quimioprevención con AINEs, encontrando hasta un 36% de reducción de riesgo de progresión a adenocarcinoma. La reducción era notable y obvia en los estudios de cohortes mientras que en los de casos y controles la diferencia no era significativa. No obstante esto afectó menos al metaanálisis debido a que el número de sujetos a estudiar era menor y por tanto tenían menor peso en el resultado final. No se encontró asociación entre la duración de la toma y la reducción de riesgo, lo cual podría significar que la respuesta protectora podría ser tiempo-independiente. Respecto a la dosis no se pudieron obtener conclusiones debido a que muy pocos estudios las ofrecían. Curiosamente, los mejores resultados en reducción de riesgo se obtuvieron con AINEs no aspirina frente esta última, cuyo beneficio era menor. También se dilucidó beneficio en la asociación de AINEs con estatinas.(49)

No obstante, fue muy esperado el estudio AspECT en el Reino Unido respecto a este asunto. Se diseñó un ensayo clínico abierto en el que se asignó a los pacientes en cuatro grupos: dosis altas de IBP+aspirina, dosis bajas de IBP+aspirina, dosis altas de IBP solo y dosis bajas de IBP solo; y se les siguió durante nueve años. Los resultados en la prevención del avance del adenocarcinoma fueron a favor de la toma de dosis altas de IBP; y que la adición de aspirina suponía un beneficio más fuerte. Sin embargo, el estudio reconocía sus propias limitaciones en cuanto al número de pacientes incluidos en el análisis, que la mayoría de participantes eran varones y de raza blanca, con el problema que conllevaría su generalización al resto de la población. Aunque el estudio no era ciego como los resultados estudiados eran el fallecimiento y biopsia positiva de adenocarcinoma, apenas influyó el efecto placebo. De todos modos, los resultados recomendaban la revisión de las guías de práctica clínica, que hasta el momento solo sugerían la toma de la dosis mínima necesaria para tratar el reflujo y el Barrett, y sustituirlos por un aumento de la cantidad y valorar la suma de aspirina a la prevención farmacológica de estas afecciones.(50)

#### **5.4. CÁNCER DE HÍGADO**

En los tumores primarios de hígado, la inflamación crónica juega un papel fundamental en la patogénesis. No es otra la razón que en las hepatitis crónicas y cirrosis, donde la inflamación crónica causa la destrucción del parénquima celular, que es obligado a aumentar su tasa de replicación con el fin de generar los hepatocitos que se han perdido durante el proceso. En ese microambiente, la COX-2 toma un rol de relevancia, ya que aumenta su expresión en los tejidos premalignos con el fin de generar PG que faciliten el crecimiento celular y la inhibición de la apoptosis, entre otras. En el tejido cirrótico existe a su vez una sobreexpresión concomitante de COX-1, la cual también podría estar envuelta en la génesis de tumores hepáticos.

Ésta es la razón por la cual muchos estudios de quimioprevención de carcinoma hepatocelular se centran en ver la respuesta del fármaco a investigar en pacientes con hepatitis cronificadas o en situación ya de cirrosis, que son estadios precursores a la malignidad. Con los AINEs no iba a ser menos. En 2020 se finalizó y publicó un estudio observacional realizado en Corea en el cual querían describir la relación entre aspirina y la cirrosis por esteatohepatitis alcoholica. Se excluyó a pacientes con alcoholismo activo y se les siguió durante trece años, comparando quién tomaba aspirina y quién no. La reducción de riesgo de padecer carcinoma hepatocelular en los sujetos consumidores de AAS fue muy importante, llegando a un riesgo relativo de 0'13 (0'08-0'21 al 95% de intervalo de confianza). Además, el riesgo de complicaciones gastrointestinales (sangrado) no fue estadísticamente relevante; lo cual es una buena noticia teniendo en cuenta el peligro de sangrado intestinal por varices en cirróticos.(51)

En la misma dirección se ha tratado de comprobar esta situación en las hepatitis víricas que cronifican, en especial con el virus B. Un estudio de cohortes realizado en Taiwán durante varias décadas, descubrió que la terapia con AAS reduce la incidencia de hepatocarcinoma en pacientes con hepatitis B crónica. La asociación no fue significativa en aquellos pacientes que estaban bajo terapia antiviral con análogos de nucleótidos/nucleósido. Según los investigadores esto puede deberse a que los pacientes que requerían de estos medicamentos, estaban en estadios más avanzados de su afección hepática, siendo la cirrosis más frecuente entre ellos. De hecho, si a los sujetos se les clasificaban según tuvieran hígado cirrótico o no (la cirrosis era el factor independiente de riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma más importante), los que sí, tenían una reducción de riesgo no significativa. Los hallazgos de algunas investigaciones experimentales apoyaban los resultados. En ellas la aspirina bloqueaba la síntesis de tromboxano A2, el cual activaba las plaquetas que mediante la liberación de citoquinas aumentaba la presencia de linfocitos T CD8, necesarios para el mantenimiento del proceso inflamatorio.(52)

Continuando con la hepatitis crónica por virus B, en Taiwán otra investigación se realizó en torno a la recurrencia de hepatocarcinoma en pacientes con quimioprevención. Se seleccionó a una cohorte de personas que habían padecido un único nódulo hepático, en estadio A de la BCLC que le fue extirpado, y que mantuvieran el antígeno de superficie del virus B aun presente. La quimioprevención consistió en aspirina, AINEs y estatinas. Las estatinas y la aspirina mostraron una reducción del riesgo de recurrencia de hepatocarcinoma de 0'50 y 0'18 respectivamente y ambas significativas. Los AINEs y la terapia antiviral no tuvieron incidencia estadística sobre este riesgo. No obstante, un análisis separado dejó fuera a las estatinas de la quimioprevención efectiva, ya que la asociación sin aspirina, dejaba de ser estadísticamente relevante. Ni la aspirina ni las estatinas consiguieron aumentar o disminuir la supervivencia total de los pacientes.(53)

Investigadores suecos convergieron hepatitis crónicas por ambos virus B y C, en un mismo estudio con aspirina. El resultado fue a favor de los asiduos a la aspirina, que lograron una reducción del 4'3% en el riesgo de desarrollar hepatocarcinoma. La relación fue duración-dependiente, a más tiempo tomando aspirina, menor riesgo de aparición de cáncer (siendo estadísticamente importantes todas las relaciones en las que el consumo había durado más de un año). Además, el riesgo de fallecer a 10 años sufrió un descenso del 6'9% en los que tenían quimioprofilaxis.(54)

En estudios centrados en el hepatocarcinoma no relacionado con hepatitis previas, la aspirina también se muestra como quimiprotectora eficaz. Un compendio realizado a partir de dos grandes cohortes de profesionales de la salud estadounidense, la aspirina fue significativamente relevante como para reducir el riesgo de aparición de neoplasia en el hígado. La reducción era más evidente conforme mayor hubiera sido el tiempo de

prescripción del medicamento, y además cuanto mayor fuese la dosis ingerida. El resto de AINEs fueron factor de riesgo para desarrollar cáncer, aunque esta relación no fue significativa (hazard ratio 1'09; 95% intervalo de confianza de 0'78-1'51).(55)

El paracetamol es un AINE cuyo efecto secundario principal es la toxicidad hepática. Por ello, es un medicamento de especial interés en conocer si esa agresión a los hepatocitos es capaz de derivar en una neoplasia. Un estudio observacional multinacional, buscó relacionar una gran parte de AINEs, entre ellos el paracetamol, con el riesgo de padecer cáncer de hígado. La probabilidad estaba ligeramente aumentada en los sujetos que tomaban paracetamol (1'18; 95% intervalo de confianza 1'00-1'39). El riesgo era mayor en aquellos que más paracetamol consumían y mayor tiempo lo habían llevado tomando. Por otro lado, el sobrepeso no fue un factor de riesgo significativo, al contrario, parecía ser más un factor protector. No obstante, el hecho de tener un índice de masa corporal menor de 25 era una condición que aumentaban considerablemente el riesgo (1'56; 95% intervalo de confianza 1'17-2'09). La razón de esta situación fue desconocida para los investigadores aunque podría deberse a diferencias entre la farmacodinámica del medicamento en función del tamaño del cuerpo. El resto de AINEs no mostraron asociación positiva ni negativa, ni siquiera el AAS. Solamente resultó protector significativo el ketoprofeno (0'27; 95% intervalo de confianza 0'07-0'99).(56)

## **5.5. CÁNCER DE VÍAS BILIARES**

El colangiocarcinoma (CCC) es el segundo tumor primario más frecuente en el hígado por detrás del hepatocelular, llegando a congregar a casi un cuarto de todos los tumores malignos en este órgano. Es una neoplasia cuya incidencia está aumentando considerablemente en las últimas décadas y cuyo pronóstico sigue siendo sombrío en la mayoría de casos, sin apenas cambios en los tiempos recientes. Por ello, la importancia de encontrar formas de prevenir su aparición en los últimos años; y saber que algunos AINEs tenían propiedades quimiopreventivas propició la realización de diversos estudios.

El estudio que más ha marcado a los venideros fue el diseñado por Choi et al. Incluyeron en un estudio de casos y controles a pacientes seleccionados de la Clínica Mayo y se estudió su relación con la aspirina. Encontraron que el AAS se asociaba inversamente con el riesgo de CCC, con odds de 0'35, 0'34 y 0'29 según el CCC fuera intrahepático, perihiliar y extrahepático, respectivamente; siendo todos los resultados significativos.(57)

El estudio de Choi et al. marcó el camino de muchas investigaciones que vinieron detrás. Una de ellas fue la revisión sistemática y metaanálisis realizada en 2018 por investigadores chinos quienes encontraron relaciones favorables entre el AAS y el CCC,

con odds ratios de 0'65. La evidencia era más fuerte en los estudios de casos y controles que revisaron que en los de cohortes. Las odds descendían hasta un 0'33 en el caso de CCC intrahepático. En el extrahepático seguía existiendo relación significativa aunque de menor fuerza.(58)

Otro metaanálisis más reciente que reunía los resultados de cinco estudios observacionales con casi diez millones de participantes, incidió del mismo modo en la buena relación de la aspirina con el CCC (odds ratio de 0'56). No obstante, la asociación del CCC con otros AINEs no fue estadísticamente relevante. Por otra parte, la aspirina, a pesar de ser beneficiosa en el CCC no tuvo repercusión sobre el cáncer de la ampolla de Vater, estudiado en este metaanálisis también.(59)

## **5.6. CÁNCER DE PÁNCREAS**

A pesar de que ciertos estudios de principios de los 2000 encontraron indicios de que el consumo de antiinflamatorios podría estar asociado a la aparición de neoplasias pancreáticas, la mayoría de los más recientes parece que han ido apuntando en la dirección contraria. Uno de los más relevantes que fueron en contra de los AINEs como protectores fue un estudio multicéntrico que encontró relaciones perjudiciales en varios tumores, aunque en el caso del pancreático, fue el único que la asociación era dosis-dependiente, es decir, a cantidades más elevadas mayor riesgo de padecerlo.(60)

En relación a los estudios que mostraban beneficio en la toma de AINEs encontramos uno de casos y controles realizado en el estado de Connecticut, donde se siguió durante cinco años a pacientes con cáncer de páncreas y sin él, y comprobar si habían consumido aspirina. El análisis de los resultados demostró reducción en el riesgo de aparición de cáncer en pacientes que tomaban dosis bajas de AAS. Curiosamente, aquellos pacientes que durante el periodo de seguimiento dejaron de tomarla antes de cumplir los dos primeros años del estudio, mostraron un aumento significativo de la probabilidad de padecer cáncer pancreático, con una odds ratio mayor de 3 que en su intervalo del 95% de confianza llegaba odds mayores de 6.(61)

Un metaanálisis de 2015 compuesto 12 estudios observacionales incluyendo a más de 200000 participantes, comprobó que existía una relación de asociación inversa entre la toma de aspirina y la probabilidad de padecer cáncer de páncreas. El resto de AINEs no mostraron ningún resultado concluyente. Respecto a la aspirina, a pesar de que reducía el riesgo de padecer cáncer, no disminuyó la probabilidad de fallecer por el mismo. Por otro lado, la dosis consumida tampoco pareció que influyera en el descenso del riesgo.(62)

Una revisión sistemática más reciente hecha en China recalca que la toma de aspirina reducía el riesgo de padecer cáncer de páncreas pero no el riesgo de fallecer por el mismo. Señalaron que la asociación era fuerte en los pacientes que hacían un

uso frecuente del fármaco y también en aquellos que su consumo duro más de cinco años.(63)

En la génesis del cáncer de páncreas está muy implicada la inflamación. Las lesiones repetidas resultantes de episodios continuados de pancreatitis contribuyen a que la glándula permanezca en un estado de inflamación crónica, donde se produzca un aumento de la fibrosis y la regeneración celular, que al final puede ser descontrolada. No es por otra cosa por la cual los pacientes con pancreatitis crónica son más propensos a terminar desarrollando neoplasias pancreáticas.

En sujetos con adenocarcinoma ductal se ha observado que las células malignas promueven la migración y activación de mastocitos, que al parecer son necesarios para el crecimiento y expansión tumoral gracias la secreción de factores de crecimiento. En estos cánceres también juegan un papel relevante la COX-2, sobreexpresada en todas las líneas celulares. El tumor requiere de la COX para que ésta genere PGE2, pieza clave en el inicio de una respuesta prooncogénica como vimos antes, y para que induzca la génesis de citoquinas proangiogénicas, necesarias para nutrirse y tener mayor facilidad de acceder al torrente sanguíneo. También cobra su importancia la enzima LOX en la carcinogénesis pancreática.(64)

## **5.7. CÁNCER DE PULMÓN**

Para la quimioprevención del cáncer pulmonar se han intentando usar combinaciones de fármacos ya utilizadas con buen resultado en la profilaxis de otros tumores. Una investigación coreana sobre una cohorte del mismo país trató de relacionar el uso de metformina, estatina y aspirina con el cáncer de pulmón. La combinación de los tres resultaba beneficiosa en la reducción del riesgo de padecerlo y de morir por ello. La metformina conseguía estos resultados de forma aislada; mientras que aspirina y estatina solo lograban disminuir la mortalidad de forma dosis-dependiente.(65)

## **5.8. CÁNCER DE MAMA**

Las mutaciones relacionadas con el gen PIK3CA son muy prevalentes en el cáncer de mama. La prevalencia llega a casi la mitad de los tumores con receptores hormonales positivos, un cuarto de los que tienen HER-2 (poseen mayor resistencia a trastuzumab, anticuerpo monoclonal contra estos receptores) y apenas un 10% de los triple negativos. Estas mutaciones, tal como se describió en el anterior apartado, se retroalimentan con la COX, aumentando el potencial carcinogénico de las células. El bloqueo de la COX puede resultar beneficioso tal como se ha apreciado en diversos metaanálisis, donde se lograba una reducción del 30% de la mortalidad por este cáncer si se tomaba aspirina.(66)

El seguimiento a la cohorte de profesoras de enseñanza de California demostró que la toma de dosis bajas de aspirina, a tres o más tabletas a la semana, conseguía disminuir el riesgo de aparición de cáncer de mama (0'84; 95% intervalo de confianza 0'72-0'98); y más aun si el tumor era de receptores hormonales positivos y HER-2 negativo (0'80; 95% intervalo de confianza 0'66-0'96). En el resto de tipos la asociación no fue significativa, ni el cambio de dosificación logró hallazgos relevantes.(67)

Hay estudios donde se ha encontrado que ciertas mutaciones de la PIK3CA alargan el tiempo hasta que el tumor metastatiza. De hecho, en un mismo estudio de casos y controles sobre el cáncer mamario, las pacientes que no tomaban aspirina, tenían un tiempo más amplio hasta desarrollar metástasis (0'60; 95% intervalo de confianza 0'44-0'82) que las que sí consumían este fármaco (1'57; 95% intervalo de confianza 0'84-2'84). La razón de esta situación contradictoria al principio, puede deberse a que el bloqueo de la vía de la PIK3CA puede dirigir a la carcinogénesis hacia otros mecanismos mucho más agresivos y rápidos que los que se desarrollan por esta última.(33)

Brasky et al. también observaron positividad en la prevención del cáncer de mama con aspirina. Sin embargo, el consumo de ibuprofeno estaba asociado con un incremento estadísticamente significativo del riesgo en tumores con HER-2 negativo, en tumores con p53 negativo y en tumores de tipo luminal A.(68)

## **5.9. CÁNCER DE ENDOMETRIO**

Respecto al carcinoma endometrial, recientemente se ha publicado una revisión agrupando cuatro de los principales estudios sobre la aspirina y este mismo. El realizado por Nevandunsky et al. descubrió que el uso de la aspirina junto a una estatina facilitaba la supervivencia al cáncer de endometrio de tipo no endometrioide. Aquel diseñado por Matsuo et al. consiguió beneficios también con la aspirina a dosis bajas pero en el tipo endometrioide. La supervivencia era mayor en los subgrupos de mujeres que eran jóvenes, obesas y habían recibido radioterapia postoperatoria. Por último, el que hicieron Sanni et al. no reveló asociaciones significativas.(69)

El estudio del equipo de Matsuo observó que otros AINEs no aspirina estaban relacionados con un mayor riesgo de recurrencia y mortalidad. Otra investigación, hecha por Brasky et al., arrojó resultados negativos respecto a la aspirina y otros AINEs frente al cáncer de endometrio, asociando mayor mortalidad en el tipo endometrioide. Las pacientes que habían consumido AINEs durante más de diez años previos al diagnóstico, duplicaban la probabilidad de fallecer a causa de este tumor respecto a las que no tomaban ninguno antiinflamatorio.(69)

## **5.10. CÁNCER DE OVARIO**

Un estudio de cohortes realizado con enfermeras del Servicio Nacional de Salud inglés, reveló potencial preventivo de la aspirina frente al cáncer de ovario. No se observaron asociaciones al principio con el uso total de aspirina; aunque si se desgranaban en función de la dosis suministrada, aquellas que fueran asiduas a dosis bajas (inferiores a 100mg) consiguieron reducir el riesgo de padecer tumores ováricos.(70)

La IL-24 es una interleuquina pro-apoptótica y antiangiogénica que actúa como supresor tumoral y que funciona como mediador para que los AINEs aumenten su eficacia en la inducción de la muerte celular. Se ha observado que en cánceres ováricos con expresión de IL-24, algunos AINEs como sulindaco y diclofenaco potencian la apoptosis y reducen el crecimiento tumoral. Además, el bloqueo combinado con inhibidores del factor NF-KB (vía recurrente de carcinogénesis), aumenta el potencial terapéutico de los AINEs para impedir la extensión neoplásica.(71)

El estudio sobre la cohorte de enfermeras inglesas que demostró beneficio en la quimioprofilaxis con aspirina, dibujó un riesgo aumentado de padecer cáncer ovárico en aquellas que habían tomado AINEs no aspirínicos (1'19; 95% intervalo de confianza 1'00-1'41), con asociaciones positivas según dosis y duración del consumo. Con el paracetamol la asociación también resultaba perjudicial aunque no era significativa.(70)

## **5.11. CÁNCER DE CÉRVIX**

En la biblioteca Cochrane se publicó una revisión, actualizada en 2018 sobre varios ensayos clínicos aleatorizados donde se trató a varias participantes con celecoxib o rofecoxib frente a placebo, con el fin de estudiar la respuesta a neoplasia intraepitelial cervical (CIN). Los resultados no arrojaron ninguna relación estadísticamente relevante. No se consiguió saber si estos COXIBs podían reducir la progresión en el grado de neoplasia, ni si era posible revertir parcial o totalmente los estadios CIN 2 y 3 con el tratamiento.(72)

## **5.12. CÁNCER DE PRÓSTATA**

Respecto al carcinoma prostático, también se han publicado numerosos estudios con resultados diversos en la relación AINEs-cáncer. Un metaanálisis de 24 estudios observacionales, mitad de casos y controles y la otra mitad de cohortes, fue publicado en 2014. Los de casos y controles mostraron una asociación negativa entre la toma de aspirina y el riesgo de desarrollar cáncer de próstata, aunque no era estadísticamente significativa. Por el contrario, los estudios de cohortes sí que poseían esta asociación inversa de forma significativa. En conclusión, el resultado del metaanálisis mostraba

beneficio en la reducción de carcinoma prostático con aspirina, más aun si la toma era muy dilatada en el tiempo.(73)

El estudio REDUCE seleccionó a una población de más de 5000 hombres con titulaciones de antígeno prostático específico (PSA) elevadas y biopsia negativa, a los que se les suministró AAS, AINEs no aspirina o una combinación de ambos y fueron seguidos para conocer si desarrollaban carcinoma de alto (Gleason mayor o igual a 7), bajo grado (Gleason <7) o no desarrollaban cáncer. Aunque los primeros análisis mostraban beneficio en la toma de estos fármacos, la relación no era estadísticamente fuerte. Sin embargo, después de diversos análisis multivariantes quedó claro que el uso de cualquiera de los fármacos e incluso su combinación ayudaban a reducir el riesgo total de carcinoma de próstata en general y también el de alto grado. Con el carcinoma de bajo grado no se encontró asociación significativa.(74)

Otros dos estudios más recientes también demostraron asociación beneficiosa entre los AINEs y el cáncer de próstata. El EPICAP, estudio de casos y controles francés señaló una reducción del riesgo de desarrollar cáncer con el uso de todos los AINEs. Esta asociación fue especialmente fuerte si los AINEs consumidos eran aquellos que inhibían preferentemente la COX-2. El efecto protector parecía más importante en cánceres muy agresivos y en hombres con historia personal de prostatitis. El otro estudio hecho por la Johns Hopkins, siguió a una cohorte de varios miles de sujetos que al final del seguimiento, mostraron una reducción del riesgo de padecer cáncer de próstata en los casos que habían tomado aspirina. La asociación con el resto de AINEs no era estadísticamente relevante. La heterogeneidad de los pacientes incluidos en el estudio (a diferencia de otros estudios, se buscó conglomerar a una cohorte con amplios números de hombres blancos y negros) permite que sus resultados puedan ser extrapolables a la población con mayor seguridad.(75,76)

Los mecanismos mediante los cuales los AINEs pueden frenar la progresión del carcinoma de próstata sugeridos implican la sobreexpresión de la enzima COX-2 en las células tumorales, y que su inhibición sería la forma de frenar las vías carcinogénicas que surgen de ella. En relación al AAS, la capacidad antiagregante que posee hace que este sea un posible modo de impedir la extensión metastásica del tumor.

No obstante, no todos los estudios realizados acerca del cáncer prostático han tenido resultados beneficiosos. El estudio de casos y controles ProtecT demostró un aumento de la probabilidad de aparición de carcinoma. El perjuicio no fue significativo en los casos que consumieron aspirina y paracetamol, pero sí en los que habían tomado el resto de AINEs. Los autores no pudieron proveer una explicación fisiológica al porqué del resultado del estudio. Es más, el consumo de cualquier tipo de AINE resultaba, en los controles, en una reducción del PSA (posiblemente a causa de la disminución de la inflamación que incita al tejido prostático a secretar este antígeno).(77)

Otro estudio multicéntrico de casos y controles que analizó la relación de los AINEs con diversos tumores, también concluyó que estos fármacos aumentaban significativamente el riesgo de padecer neoplasias en la próstata. Por otro lado, esta asociación no era dosis-dependiente, al contrario que otras en el mismo estudio, con lo que los resultados podrían no ser del todo extrapolables.(60)

### **5.13. CÁNCER DE PIEL**

Se realizó el año anterior un metaanálisis que compaginase los principales estudios americanos y europeos sobre el cáncer de piel (principalmente carcinomas escamoso y de células basales o basocelular, y melanoma) y su asociación con los AINEs. El análisis global tuvo como resultados la reducción del riesgo de sufrir carcinoma escamoso en pacientes que hubieran tomado AINEs en general y no selectivos en particular. Frente al melanoma no mostraron asociación. Aislando los estudios europeos, estos no lograron avistar ninguna asociación entre los fármacos y la enfermedad. El desglose de investigaciones americanas nos enseñó que los AINEs en general eran beneficiosos como profilaxis frente a cáncer de piel; sin embargo los inhibidores no selectivos solo fueron eficaces previniendo el basocelular.(78)

Respecto al melanoma, en el estado de Indiana se realizó en 2016 un estudio de cohortes retrospectivo en el cual se siguió a un grupo de más de 1500 pacientes diagnosticados de melanoma desde comienzos de este siglo. Se les clasificó según tomasen aspirina o no, y si ésta la tenían prescrita previa al diagnóstico o posterior al mismo. (79)

En términos generales, el uso de AAS tras haber sido diagnosticados de melanoma se asoció con una mayor supervivencia estadísticamente significativa. El análisis ajustado por comorbilidades apenas tuvo impacto en esta asociación del mismo modo que la edad o el sexo del paciente. No obstante, el estadio del cáncer sí que parecía jugar su papel en esta relación. Pacientes con estadios II y III sí que se beneficiaron de la toma de aspirina y aumentaron su supervivencia. En melanomas *in situ*, estadio I y IV el riesgo relativo volvía a ser beneficioso para los asiduos de la AAS pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.(79)

Respecto al uso de AAS prediagnóstico, se observó que existía una asociación notable y que su consumo se correlacionaba con diagnóstico de melanoma en estadios más tempranos, sobretodo, melanoma *in situ*. Los usuarios de este AINE eran muchísimo menos propensos a sufrir melanomas en estadio III o superior. Por otro lado, la aspirina antes del diagnóstico no se asoció con el índice de Breslow o el recuento de mitosis; aunque un estudio de la Universidad de California con menor número de sujetos sí que encontró correlación y vio que consumidores de AAS presentaban un Breslow más bajo que los que no la tomaban.(80)

Algunos de los mecanismos sugeridos por los que la aspirina era efectiva frente al melanoma eran el hecho de que las plaquetas suprimían la inmunidad mediada por linfocitos T frente al tumor y potenciaban el crecimiento tumoral y metástasis mediante ciertas citoquinas como el TGF $\beta$ ; que la COX-2 estaba sobreexpresada en las células cancerígenas en comparación con nevus benignos. La acción antiplaquetaria de la AAS junto con su acción oxidativa podrían ser los causantes del beneficio frente al melanoma.(80)

Un estudio observacional publicado en la revista de la Academia Americana de Dermatología mostró que existía mayor riesgo de desarrollar melanoma en pacientes varones que tomaban AAS de forma crónica. En mujeres el resultado no fue significativo. No obstante, una carta al editor de esta misma revista mostró los fallos del estudio previo. Aunque observaron a una cohorte numerosa, identificaron muy pocos usuarios de la aspirina, aparte que el grupo expuesto tenía de media 15 años más de media que el no expuesto. No controlaron las comorbilidades de los grupos y se sospechó que muchos consumidores no fueron bien clasificados debido a la relevancia de la prescripción sin receta, que es difícil de seguir. Todo esto frente a varios estudios, incluyendo una revisión sistemática, que ya habían asociado la aspirina con una reducción de riesgo de sufrir melanoma, especialmente en el caso de mujeres.(81–83)

## **6. DISCUSIÓN**

Los AINEs han demostrado su capacidad como profilácticos en el desarrollo de diversos tumores. No obstante, no son una familia exenta de efectos adversos, y sin duda, este es un impedimento para generalizar su uso como prevención, ya que en muchos casos podríamos generar iatrogenia e incluso el fallecimiento del paciente; más aun si tenemos en cuenta que son los pacientes más mayores los que más requerirían esta terapia puesto que el cáncer aumenta su incidencia con la edad y son ellos los que más efectos secundarios presentan con la toma de AINEs. Por ello, la aspirina se posiciona como el AINE más recomendable si queremos evitar la aparición de un tumor, ya que es uno de los que menos problemas puede causar. Aun así, sería recomendable su individualización según el paciente y sus comorbilidades porque no está exento de riesgo. Además, es la aspirina el AINE del que más estudios se han realizado y por tanto el que más evidencia apoya su uso.

El tumor que más se beneficiaría de la prevención con AINEs, teniendo en cuenta todas las fuentes bibliográficas disponibles, sería el colorrectal. Fue el primero que se descubrió su asociación con los antiinflamatorios y es en el que se han podido realizar más ensayos clínicos. En el resto de tumores donde existe evidencia a favor de los AINEs como preventivos para frenar su aparición, buena parte de la evidencia son estudios epidemiológicos observacionales, cuyo grado de recomendación no puede ser comparado al de un ensayo aleatorizado. Además, muchos de estos resultados están muy condicionados ya que los antiinflamatorios son probablemente los medicamentos más usados en la vida diaria y la facilidad de obtenerlos en farmacia sin prescripción médica hace complicado registrar su consumo y asegurarse que no enmascare los resultados reales que habrían sin se pudiese cuantificar exactamente la cantidad que toman los sujetos del estudio. (43,45)

No obstante, conocemos buena parte de la fisiología molecular subyacente que envuelve a la COX y su participación en la génesis tumoral. Pero aún quedan muchos puntos sin resolver en las reacciones bioquímicas envueltas, lo conocido hasta ahora puede ser suficiente como para dar pie a estudios que traten de encontrar la forma de bloquear ciertos caminos, con principios activos que interaccionen con receptores y moléculas pudiendo dejar libres aquellas que son necesarias para mantener la homeostasis interna.

Respecto a los efectos potencialmente cancerígenos de los AINEs, es cierto que no existe mucha bibliografía referente a estos problemas y la mayoría de los estudios que lo abordan son observacionales y la asociación encontrada muchas veces no resulta ser significativa estadísticamente. Según la evidencia actual, el que más riesgo tendría sería el paracetamol en relación al carcinoma hepatocelular. Sin embargo, casi ningún autor logró encontrar justificación bioquímica al potencial carcinogénico de los AINEs, y más teniendo en cuenta toda la investigación existente sobre como los

antiinflamatorios bloquean la síntesis de productos cancerígenos. La explicación más plausible a este asunto sería que el bloqueo de estas vías de tumorigénesis conduce a las células neoplásicas a mecanismos de proliferación mucho más agresivos que los que se han detenido.(56)

Por último, no hay evidencia suficiente como para que la quimioprevención con los AINEs pueda sustituir a los programas de cribado existentes para la detección precoz de tumores.

## **7. CONCLUSIONES**

- La evidencia disponible dicta que la quimioprevención con AINEs es posible: presenta justificación a nivel molecular y la mayor parte de los estudios avalan esta relación beneficiosa.
- El tumor que más se beneficiaría de la prevención primaria con AINEs sería el colorrectal, puesto que ha sido el más estudiado y sobre el que más ensayos clínicos se han realizado con aspirina.
- Existen tumores de diversos aparatos que también se beneficiarían de la quimioprevención como páncreas, esófago, hígado, ginecológicos, de la piel, etc. La evidencia presente proviene en su mayoría de estudios observacionales, habiendo pocos ensayos clínicos que aborden estos tipos de cánceres.
- El AINE con mejor perfil profiláctico es la aspirina, la cual fue la primera de la que se hallaron datos asociados a la prevención de tumores. La gran mayoría de las investigaciones tienen a la aspirina como fármaco a estudiar. El resto de AINEs no tienen tanta calidad de recomendación como ésta, siendo en muchos las asociaciones con tumores inversamente proporcionales aunque no significativas estadísticamente.
- La bibliografía a favor de los antiinflamatorios como inductores de neoplasias es escasa, pobre en calidad y tiene difícil explicación desde un punto de vista químico. El AINE que más poder cancerígeno tiene es el paracetamol, causante de carcinoma hepatocelular.
- Los efectos secundarios causados por los AINEs, ya sean gastrointestinales, cardiovasculares, etc., son el mayor escollo para considerar estos fármacos como quimiprofilácticos seguros. Además, los pacientes con mayor probabilidad de sufrir cáncer son también aquellos más frágiles y con mayor susceptibilidad a estos efectos adversos.
- Con los datos actuales es imposible realizar una recomendación general de quimiprofilaxis con AINEs. Lo más prudente sería su prescripción en tumores de la esfera gastrointestinal, en especial el colorrectal, e individualizando al paciente que se le suministra, focalizando en aquellos que por razones genéticas o factores de riesgo, tenga más probabilidad de desarrollar uno en el futuro.
- Hay suficiente evidencia para continuar investigando en el desarrollo de nuevos fármacos que interaccionen con los distintos mecanismos de tumorigénesis de la COX, sin interferir con las reacciones constitutivas que están mediadas por esta enzima. Además, es necesario progresar en el análisis de los AINEs disponibles actualmente, promoviendo ensayos clínicos que refuercen la recomendación de la profilaxis con estos medicamentos y extenderla a la prevención de otros tumores.

## **8. ABREVIATURAS**

|               |  |
|---------------|--|
| AA            | Ácido araquidónico   |
| AAS           | Ácido acetilsalicílico   |
| ABC           | Transportadores dependientes de ATP (Adenosín trifosfato)                |
| AKT           | Proteín quinasa B  |
| AINE          | Antiinflamatorio no estoroideo   |
| ARN           | Ácido ribonucléico   |
| CCC           | Colangiocarcinoma  |
| CIN           | Neoplasia intraepitelial cervical  |
| COX           | Ciclooxygenasa   |
| COXIB         | Inhibidor selectivo de la COX-2  |
| EP            | Receptor de PGE  |
| G-CSF         | Factor estimulante de colonias de granulocitos                           |
| GM-CSF        | Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos              |
| HER-2         | Receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano                    |
| LOX           | Lipooxygenasa  |
| MDSCs         | Células supresoras de origen mieloide                                    |
| MRP4          | Proteína 4 de farmacorresistencia múltiple                               |
| NF-KB         | Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras K de céls. B activadas |
| NK            | Linfocito natural killer   |
| OATP          | Polipéptidos de transporte de aniones orgánicos                          |
| PFK           | 6-fosfofructo-1-quinasa  |
| PG            | Prostaglandina   |
| PGE2          | Prostaglandina E2  |
| PGES          | Prostaglandina E sintetasa   |
| PGF2 $\alpha$ | Prostaglandina F2 $\alpha$   |
| PGD2          | Prostaglandina D2  |
| PGG2          | Prostaglandina G2  |
| PGH2          | Prostaglandina H2  |
| PGI2          | Prostaglandina I2  |
| PGEM          | Metabolito E prostaglandina  |
| PGT           | Transportador de prostaglandinas   |
| PI3K          | Fosfoinositol-3-quinasa  |

|              |  |
|--------------|--|
| PSA          | Antígeno prostático específico         |
| Th           | Linfocito T helper                     |
| TNF $\alpha$ | Factor de necrosis tumoral $\alpha$    |
| TPO          | Trombopoyetina                         |
| Tregs        | Linfocitos T reguladores               |
| 12-HETE      | Ácido 12-hidroxieicosatetraenoico      |
| 15-PGDH      | 15-hidroxiprostaglandin deshidrogenasa |

## **9. BIBLIOGRAFÍA**

1. Umar A, Steele VE, Menter DG, Hawk ET. Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention. *Semin Oncol.* 2016; 43(1): 65–77.
2. Calde PC. Eicosanoids. *Essays Biochem.* 2020 Sep 23; 64(3): 423–41.
3. Coleman RA, Woodroffe AJ, Clark KL, Toris CB, Fan S, Wang JW, et al. The affinity, intrinsic activity and selectivity of a structurally novel EP 2 receptor agonist at human prostanoid receptors. *Br J Pharmacol.* 2019 Mar 1;176(5): 687–98..
4. Yao C, Narumiya S. Prostaglandin-cytokine crosstalk in chronic inflammation. *Br J Pharmacol.* 2019 Feb; 176(3): 337–54..
5. Osafo N, Agyare C, Obiri DD, Antwi AO. Mechanism of Action of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. En: Al-kaf AGA. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs [Internet]: InTech; 2017. p. 120-1. Disponible en: <http://www.intechopen.com/books/nonsteroidal-anti-inflammatory-drugs/mechanism-of-action-of-nonsteroidal-anti-inflammatory-drugs>
6. Przybyła GW, Szychowski KA, Gmiński J. Paracetamol – An old drug with new mechanisms of action. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2020 Aug; 48(1): 3–19. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1440-1681.13392>
7. Vonkeman HE, van de Laar MAFJ. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Adverse Effects and Their Prevention. *Semin Arthritis Rheum.* 2010 Feb; 39(4): 294–312.
8. Solomon DH. Nonselective NSAIDs: Overview of adverse effects. En: UpToDate, Furst DE (Ed), UpToDate, 2021 (accedido el 27 de abril de 2021). Disponible en: [https://www-upToDate-com.ar-bvhums.a17.csinet.es/contents/nonselective-nsaids-overview-of-adverse-effects?search=nsaids&source=search\\_result&selectedTitle=3~147&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www-upToDate-com.ar-bvhums.a17.csinet.es/contents/nonselective-nsaids-overview-of-adverse-effects?search=nsaids&source=search_result&selectedTitle=3~147&usage_type=default&display_rank=2)
9. Solomon DH. NSAIDs: Therapeutic use and variability of response in adults. En: UpToDate, Furst DE (Ed), UpToDate, 2021 (accedido el 27 de abril de 2021). Disponible en: [https://www-upToDate-com.ar-bvhums.a17.csinet.es/contents/nsaids-therapeutic-use-and-variability-of-response-in-adults?search=nsaids&source=search\\_result&selectedTitle=2~147&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www-upToDate-com.ar-bvhums.a17.csinet.es/contents/nsaids-therapeutic-use-and-variability-of-response-in-adults?search=nsaids&source=search_result&selectedTitle=2~147&usage_type=default&display_rank=1)
10. Solomon DH. NSAIDs: Pharmacology and mechanism of action. En: UpToDate, Furst DE (Ed), UpToDate, 2021 (accedido el 27 de abril de 2021). Disponible en: [https://www-upToDate-com.ar-bvhums.a17.csinet.es/contents/nsaids-pharmacology-and-mechanism-of-action?search=nsaids&source=search\\_result&selectedTitle=4~147&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www-upToDate-com.ar-bvhums.a17.csinet.es/contents/nsaids-pharmacology-and-mechanism-of-action?search=nsaids&source=search_result&selectedTitle=4~147&usage_type=default&display_rank=3)
11. Phillips WJ, Currier BL. Analgesic Pharmacology: II. Specific Analgesics. *J Am Acad Orthop Surg.* 2004 Jul; 12(4): 221–33. Disponible en: <http://journals.lww.com/00124635-200407000-00003>
12. Bacchi S, Palumbo P, Sponta A, Coppolino MF. Clinical Pharmacology of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Review. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* 2012

Oct 19; 11(1): 52–64.

13. Corso G, Coletta I, Ombrato R. Murine mPGES-1 3D structure elucidation and inhibitors binding mode predictions by homology modeling and site-directed mutagenesis. *J Chem Inf Model*. 2013 Jul 22; 53(7):1804–17.
14. Russel FGM, Koenderink JB, Masereeuw R. Multidrug resistance protein 4 (MRP4/ABCC4): a versatile efflux transporter for drugs and signalling molecules. *Trends Pharmacol Sci*. 2008 Apr; 29(4): 200–7.
15. El-Sheikh AAK, Van Den Heuvel JJMW, Koenderink JB, Russel FGM. Interaction of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with multidrug resistance protein (MRP) 2/ABCC2- and MRP4/ABCC4-mediated methotrexate transport. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007 Jan 1; 320(1): 229–35.
16. Reid G, Wielinga P, Zelcer N, Van der Heijden I, Kuil A, De Haas M, et al. The human multidrug resistance protein MRP4 functions as a prostaglandin efflux transporter and is inhibited by nonsteroidal anti inflammatory drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Aug 5; 100(16): 9244–9.
17. Posada MM, Bacon JA, Schneck KB, Tirona RG, Kim RB, Higgins JW, et al. Prediction of renal transporter mediated drug-drug interactions for pemetrexed using physiologically based pharmacokinetic modeling. *Drug Metab Dispos*. 2015 Mar 1; 43(3): 325–34.
18. Kleberg K, Jensen GM, Christensen DP, Lundh M, Grunnet LG, Knuhtsen S, et al. Transporter function and cyclic AMP turnover in normal colonic mucosa from patients with and without colorectal neoplasia. *BMC Gastroenterol*. 2012 Jun 26; 12: 78.
19. Syeda MM, Jing X, Mirza RH, Yu H, Sellers RS, Chi Y. Prostaglandin transporter modulates wound healing in diabetes by regulating prostaglandin-induced angiogenesis. *Am J Pathol*. 2012 Jul; 181(1):334–46.
20. Wang D, DuBois RN. Urinary PGE-M: A promising cancer biomarker. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2013; 6(6): 507–10.
21. Kochel TJ, Fulton AM. Multiple drug resistance-associated protein 4 (MRP4), prostaglandin transporter (PGT), and 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (15-PGDH) as determinants of PGE2 levels in cancer. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2015; 116-117: 99–103.
22. Tai HH, Chi X, Tong M. Regulation of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (15-PGDH) by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2011 Nov; 96(1-4): 37–40.
23. Fink SP, Yamauchi M, Nishihara R, Jung S, Kuchiba A, Wu K, et al. Aspirin and the risk of colorectal cancer in relation to the expression of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (HPGD). *Sci Transl Med*. 2014 Apr 23; 6(233): 233re2.
24. Yan M, Myung SJ, Fink SP, Lawrence E, Lutterbaugh J, Yang P, et al. 15-Hydroxyprostaglandin dehydrogenase inactivation as a mechanism of resistance to celecoxib chemoprevention of colon tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Jun 9; 106(23): 9409–13.
25. Fulton AM, Ma X, Kundu N. Targeting prostaglandin E EP receptors to inhibit metastasis. *Cancer Res*. 2006; 66(20): 9794–7.

26. Santander Ballestín S, Cebrián C, Esquivias P, Conde B, Esteva F, Jiménez P, et al. Cyclooxygenase inhibitors decrease the growth and induce regression of human esophageal adenocarcinoma xenografts in nude mice. *Int J Oncol.* 2012 Feb; 40(2): 527–34.
27. Fujino H. The roles of EP4 prostanoid receptors in cancer malignancy signaling. *Biol Pharm Bull.* 2016; 39(2): 149–55.
28. Wang D, DuBois RN. An Inflammatory Mediator, Prostaglandin E2, in Colorectal Cancer. *Cancer J.* 2013 Nov; 19(6): 502–10. Disponible en: <https://journals.lww.com/00130404-201311000-00007>
29. Pinzón CE, Serrano ML, Sanabria MC. Papel de la vía fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3K/Akt) en humanos. *Rev Cienc Salud.* 2009; 7(2): 47–66. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1692-72732009000200007&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1692-72732009000200007&lng=en).
30. Ogino S, Lochhead P, Giovannucci E, Meyerhardt JA, Fuchs CS, Chan AT. Discovery of colorectal cancer PIK3CA mutation as potential predictive biomarker: Power and promise of molecular pathological epidemiology. *Oncogene.* 2014; 33(23): 2949–55.
31. Liao X, Lochhead P, Nishihara R, Morikawa T, Kuchiba A, Yamauchi M, et al. Aspirin Use, Tumor PIK3CA Mutation, and Colorectal-Cancer Survival. *N Engl J Med.* 2012 Oct 25; 367(17): 1596–606.
32. Langley RE, Rothwell PM. Biological markers: Potential biomarker for aspirin use in colorectal cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013; 10(1): 8–10.
33. McCarthy AM, Kumar NP, He W, Regan S, Welch M, Moy B, et al. Different associations of tumor PIK3CA mutations and clinical outcomes according to aspirin use among women with metastatic hormone receptor positive breast cancer. *BMC Cancer.* 2020 Apr 23;20(1): 347.
34. Umar A. Is 15-LOX-1 a Tumor Suppressor? *J Natl Cancer Inst.* 2012 May 2; 104(9): 645–7. Disponible en: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/djs192>
35. Melstrom LG, Bentrem DJ, Salabat MR, Kennedy TJ, Ding XZ, Strouch M, et al. Overexpression of 5-lipoxygenase in colon polyps and cancer and the effect of 5-LOX Inhibitors in vitro and in a murine model. *Clin Cancer Res.* 2008 Oct 15; 14(20): 6525–30.
36. Ganesh R, Marks DJB, Sales K, Winslet MC, Seifalian AM. Cyclooxygenase/lipoxygenase shunting lowers the anti-cancer effect of cyclooxygenase-2 inhibition in colorectal cancer cells. *World J Surg Oncol.* 2012 Sep 26; 10: 200.
37. Park SW, Heo DS, Sung MW. The shunting of arachidonic acid metabolism to 5-lipoxygenase and cytochrome p450 epoxygenase antagonizes the anti-cancer effect of cyclooxygenase-2 inhibition in head and neck cancer cells. *Cell Oncol.* 2012 Feb; 35(1): 1–8.
38. Van Es N, Sturk A, Middeldorp S, Nieuwland R. Effects of cancer on platelets. *Semin Oncol.* 2014 Jun 1; 41(3): 311–8.
39. Menter DG, Tucker SC, Kopetz S, Sood AK, Crissman JD, Honn K V. Platelets and cancer:

- A casual or causal relationship: Revisited. *Cancer Metastasis Rev.* 2014 Mar; 33(1): 231–69.
40. Yan MJ, Jurasz P. The role of platelets in the tumor microenvironment: From solid tumors to leukemia. *Biochim Biophys Acta.* 2016; 1863(3): 392–400.
  41. Alfonso LF, Srivenugopal KS, Arumugam T V., Abbruscato TJ, Weidanz JA, Bhat GJ. Aspirin inhibits camptothecin-induced p21CIP1 levels and potentiates apoptosis in human breast cancer cells. *Int J Oncol.* 2009; 34(3): 597–608.
  42. Spitz GA, Furtado CM, Sola-Penna M, Zancan P. Acetylsalicylic acid and salicylic acid decrease tumor cell viability and glucose metabolism modulating 6-phosphofructo-1-kinase structure and activity. *Biochem Pharmacol.* 2009 Jan 1; 77(1): 46–53.
  43. Umezawa S, Higurashi T, Komiya Y, Arimoto J, Horita N, Kaneko T, et al. Chemoprevention of colorectal cancer: Past, present, and future. *Cancer Sci.* 2019; 110(10): 3018–26.
  44. Chan AT, Arber N, Burn J, Chia WK, Elwood P, Hull MA, et al. Aspirin in the chemoprevention of colorectal neoplasia: An overview. *Cancer Prev Res.* 2012 Feb; 5(2): 164–78.
  45. Burn J, Sheth H, Elliott F, Reed L, Macrae F, Mecklin JP, et al. Cancer prevention with aspirin in hereditary colorectal cancer (Lynch syndrome), 10-year follow-up and registry-based 20-year data in the CAPP2 study: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2020 Jun 13; 395(10240): 1855–63.
  46. Cho MH, Yoo TG, Jeong SM, Shin DW. Association of Aspirin, Metformin, and Statin use with gastric cancer incidence and mortality: A nationwide cohort study. *Cancer Prev Res.* 2021 Jan 1; 14(1): 95–104.
  47. Esquivias P, Cebrián C, Morandeira A, Santander S, Ortego J, García-González MA, et al. Effect of aspirin treatment on the prevention of esophageal adenocarcinoma in a rat experimental model. *Oncol Rep.* 2014; 31(6): 2785–91.
  48. Liao LM, Vaughan TL, Corley DA, Cook MB, Casson AG, Kamangar F, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use reduces risk of adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction in a pooled analysis. *Gastroenterology.* 2012 Mar 1; 142(3): 442–452.e5.
  49. Zhang S, Zhang XQ, Ding XW, Yang RK, Huang SL, Kastelein F, et al. Cyclooxygenase inhibitors use is associated with reduced risk of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus: A meta-analysis. *Br J Cancer.* 2014 Apr 29; 110(9): 2378–88.
  50. Jankowski JAZ, de Caestecker J, Love SB, Reilly G, Watson P, Sanders S, et al. Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AspECT): a randomised factorial trial. *Lancet.* 2018 Aug 4; 392(10145): 400–8.
  51. Shin S, Lee SH, Lee M, Kim JH, Lee W, Lee HW, et al. Aspirin and the risk of hepatocellular carcinoma development in patients with alcoholic cirrhosis. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(9): e19008.
  52. Lee TY, Hsu YC, Tseng HC, Yu SH, Lin JT, Wu MS, et al. Association of Daily Aspirin Therapy with Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Hepatitis B. *JAMA Intern Med.* 2019 May 1; 179(5): 633–40.

53. Young SH, Chau GY, Lee IC, Yeh YC, Chao Y, Huo TI, et al. Aspirin is associated with low recurrent risk in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma patients after curative resection. *J Formos Med Assoc.* 2020 Jan 1; 119(1P2): 218–29.
54. Simon TG, Duberg A-S, Aleman S, Chung RT, Chan AT, Ludvigsson JF. Association of Aspirin with Hepatocellular Carcinoma and Liver-Related Mortality. *N Engl J Med.* 2020 Mar 12; 382(11): 1018–28.
55. Simon TG, Ma Y, Ludvigsson JF, Chong DQ, Giovannucci EL, Fuchs CS, et al. Association Between Aspirin Use and Risk of Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Oncol.* 2018 Dec 1; 4(12): 1683–90.
56. Yang B, Petrick JL, Chen J, Hagberg KW, Sahasrabuddhe V V., Graubard BI, et al. Associations of NSAID and paracetamol use with risk of primary liver cancer in the Clinical Practice Research Datalink. *Cancer Epidemiol.* 2016 Aug 1; 43: 105–11.
57. Choi J, Ghoz HM, Peeraphatdit T, Baichoo E, Addissie BD, Harmsen WS, et al. Aspirin use and the risk of cholangiocarcinoma. *Hepatology.* 2016 Sep 1; 64(3): 785–96.
58. Xiong J, Xu W, Bian J, Huang H, Bai Y, Xu Y, et al. Aspirin use is associated with a reduced risk of cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag Res.* 2018; 10: 4095–104.
59. Lapumnuaypol K, Tiu A, Thongprayoon C, Wijarnpreecha K, Ungprasert P, Mao MA, et al. Effects of aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs on the risk of cholangiocarcinoma: A meta-analysis. *QJM.* 2019 Jun 1; 112(6): 421–7.
60. Langman MJS. Effect of anti-inflammatory drugs on overall risk of common cancer: case-control study in general practice research database. *BMJ.* 2000 Jun 17; 320(7250): 1642–6. Disponible en: <https://www.bmjjournals.org/lookup/doi/10.1136/bmj.320.7250.1642>
61. Streicher SA, Yu H, Lu L, Kidd MS, Risch HA. Case-control study of aspirin use and risk of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014; 23(7): 1254–63.
62. Zhang YP, Wan YD, Sun YL, Li J, Zhu RT. Aspirin might reduce the incidence of pancreatic cancer: A meta-analysis of observational studies. *Sci Rep.* 2015 Oct 21; 5: 15460.
63. Sun J, Li Y, Liu L, Jiang Z, Liu G. Aspirin use and pancreatic cancer risk: A systematic review of observational studies. *Medicine (Baltimore).* 2019 Dec 1; 98(51): e18033.
64. Knab LM, Grippo PJ, Bentrem DJ. Involvement of eicosanoids in the pathogenesis of pancreatic cancer: The roles of cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase. *World J Gastroenterol.* 2014 Aug 21; 20(31): 10729–39.
65. Kang J, Jeong SM, Shin DW, Cho M, Cho JH, Kim J. The Associations of Aspirin, Statins, and Metformin With Lung Cancer Risk and Related Mortality: A Time-Dependent Analysis of Population-Based Nationally Representative Data. *J Thorac Oncol.* 2021 Jan 1; 16(1): 76–88.
66. Cai Y, Yousef A, Grandis JR, Johnson DE. NSAID therapy for PIK3CA-Altered colorectal, breast, and head and neck cancer. *Adv Biol Regul.* 2020 Jan; 75: 100653.
67. Clarke CA, Canchola AJ, Moy LM, Neuhausen SL, Chung NT, Lacey J V., et al. Regular and low-dose aspirin, other non-steroidal anti-inflammatory medications and prospective risk of HER2-defined breast cancer: The California Teachers Study. *Breast Cancer Res.*

2017 May 1; 19(1): 52.

68. Brasky TM, Bonner MR, Moysich KB, Ambrosone CB, Nie J, Tao MH, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and breast cancer risk: Differences by molecular subtype. *Cancer Causes Control*. 2011 Jul; 22(7): 965–75.
69. Takiuchi T, Blake EA, Matsuo K, Sood AK, Brasky TM. Aspirin use and endometrial cancer risk and survival. *Gynecol Oncol*. 2018 Jan; 148(1): 222–32.
70. Barnard ME, Poole EM, Curhan GC, Eliassen AH, Rosner BA, Terry KL, et al. Association of Analgesic Use With Risk of Ovarian Cancer in the Nurses' Health Studies. *JAMA Oncol*. 2018 Dec 1; 4(12): 1675–82.
71. Zerbini LF, Tamura RE, Correa RG, Czibere A, Cordeiro J, Bhasin M, et al. Combinatorial effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs and NF- $\kappa$ B inhibitors in ovarian cancer therapy. *PLoS One*. 2011 Sep 12; 6(9): 24285.
72. Grabosch SM, Shariff OM, Helm CW. Non-steroidal anti-inflammatory agents to induce regression and prevent the progression of cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Feb; 2(2): CD004121.
73. Huang T, Yan Y, Guo Z, Zhang X, Liu H, Geng J, et al. Aspirin use and the risk of prostate cancer: a meta-analysis of 24 epidemiologic studies. *Int Urol Nephrol*. 2014 Sep 1; 46(9): 1715–28. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11255-014-0703-4>
74. Vidal AC, Howard LE, Moreira DM, Castro-Santamaria R, Andriole GL, Freedland SJ. Aspirin, NSAIDs, and risk of prostate cancer: Results from the REDUCE study. *Clin Cancer Res*. 2015 Feb 15; 21(4): 756–62.
75. Doat S, Cénée S, Trétarre B, Rebillard X, Lamy PJ, Bringer JP, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and prostate cancer risk: results from the EPICAP study. *Cancer Med*. 2017 Oct 1; 6(10): 2461–70.
76. Hurwitz LM, Joshu CE, Barber JR, Prizment AE, Vitolins MZ, Jones MR, et al. Aspirin and non-aspirin NSAID use and prostate cancer incidence, mortality, and case fatality in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019 Mar 1; 28(3): 563–9.
77. Murad AS, Down L, Davey Smith G, Donovan JL, Athene Lane J, Hamdy FC, et al. Associations of aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug and paracetamol use with PSA-detected prostate cancer: Findings from a large, population-based, case-control study (the ProtecT study). *Int J Cancer*. 2011 Mar 15; 128(6): 1442–8. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.25465>
78. Ma Y, Yu P, Lin S, Li Q, Fang Z, Huang Z. The association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and skin cancer: Different responses in American and European populations. *Pharmacol Res*. 2020 Feb 1; 152: 104499.
79. Rachidi S, Wallace K, Li H, Lautenschlaeger T, Li Z. Postdiagnosis aspirin use and overall survival in patients with melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2018 May 1; 78(5): 949–56.e1. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962218300197>
80. Famenini S, Duan L, Young L. Aspirin use and melanoma: A UCLA pilot study. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Jun 1; 72(6): 1094–5.

81. Orrell KA, Cices AD, Guido N, Majewski S, Ibler E, Huynh T, et al. Malignant melanoma associated with chronic once-daily aspirin exposure in males: A large, single-center, urban, US patient population cohort study from the “Research on Adverse Drug events And Report” (RADAR) project. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Oct 1; 79(4): 762–4. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962218304857>
82. Lichtenberger LM, Burge S. Aspirin use and the risk of malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Jan 1; 80(1): e13. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962218324691>
83. Famenini S, Young LC. Aspirin use and melanoma risk: A review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Jan; 70(1): 187–91.
84. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol.* 2020 Oct; 180: 114147.