



11246

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCION DE PRESTACIONES MEDICAS
DELEGACION 2 NORESTE DEL DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

**EFICACIA DEL ROFECOXIB COMO TRATAMIENTO EN
EL CONTROL DEL DOLOR OSEO SECUNDARIO A
CANCER DE PRÓSTATA METASTASICO
HORMONORREFRACTARIO**

T E S I S D E P O S T G R A D O

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN UROLOGÍA
P R E S E N T A :**

DR. DELFINO CARRO JUÁREZ

**ASESOR DE TESIS:
DR. OCTAVIO F. HERNÁNDEZ ORDOÑEZ.**



MÉXICO, D.F.

2004-3

1

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

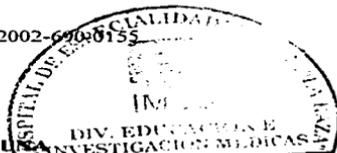
**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL " LA RAZA "

**EFICACIA DEL ROFECOXIB COMO
TRATAMIENTO EN EL CONTROL DEL DOLOR
OSEO SECUNDARIO A CANCER DE PRÓSTATA
METASTASICO HORMONORREFRACTARIO**

REGISTRO DE PROTOCOLO No. 2002-69096

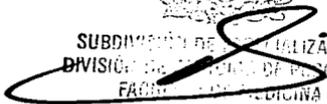



DR. JESÚS ARENAS OSUNA
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MEDICA


DR. ROBERTO VEGA SERRANO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN UROLOGÍA




DR. DELFINO CARRO JUÁREZ
RESIDENTE DE 5to AÑO DE LA ESPECIALIDAD EN UROLOGÍA


SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE SERVICIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES:

Por su apoyo y comprensión para mi desarrollo profesional.

A MI HIJA:

Por significar la esperanza de una nueva vida , y mantener en mi el espíritu de triunfo y de dicha.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: CARRERA

JUAREZ DELFINO

FECHA: 14 / SEP / 03

FIRMA: 

A MIS PROFESORES:

Por haber compartido sus conocimientos en todo momento, orientarme y servir de guía para la realización de este proyecto.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	7
MATERIAL Y METODO	13
RESULTADOS	15
DISCUSIÓN	21
CONCLUSIÓN	24
BIBLIOGRAFÍA	25
ANEXOS	30

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

EFICACIA DEL ROFECOXIB COMO TRATAMIENTO EN EL CONTROL DEL DOLOR ÓSEO SECUNDARIO A CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO HORMONORREFRACTARIO. Carro-Juárez D, Hernández-Ordóñez OF, Vega-Serrano R. Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional " La Raza " IMSS. Departamento de Urología. México, D.F.

RESUMEN:

OBJETIVO: Evaluar la eficacia de los Inhibidores selectivos de la Ciclo-oxygenasa 2 (COX-2) en el manejo del dolor óseo en Cáncer de Próstata Metastásico Refractario a hormonas.

MATERIAL Y METODOS: De octubre 2002 a junio 2003, se evaluaron 22 pacientes con Cáncer Prostático Metastásico Refractario a hormonas en Bloqueo Androgénico Total (BAT) con dolor óseo secundario y demostrado con estudios de gabinete. Fue suspendida toda terapia previa para control del dolor a todos los pacientes. Se evaluó con Escala Visual Análoga (EVA) del dolor con cifras del 1 al 10. Se captó el Antígeno Prostático Específico (APE) y Suma de Gleason (SG) y se corroboraron con el resultado. El estudio comprendió la administración de Rofecoxib 25 mg/día durante 1 mes, evaluándose el dolor cada semana. Se administró a pacientes con Creatinina sérica menor a 1.5 mg/ml y fue suspendido con la intolerancia a este.

RESULTADOS: Al inicio del estudio, 12 pacientes (52%) presentaban calificación de 9 y 10 pacientes (48%) de 10. En 17 pacientes (77%) la mejoría del dolor alcanzó calificación de 6, 3 pacientes (13.6%) calificación de 7 y solo 1 paciente (4.5%) calificación de 5 ($p < 0.001$). Del 77%, 3 pacientes (13.6%) presentaban Gleason 6, 11 pacientes (50%) suma de 7, 5 pacientes (22.8%) suma de 8 y 3 pacientes (13.6%) suma de 9. La náusea fue el efecto secundario más predominante en 2 pacientes (9%), 1 paciente (4.5%) vómito y 19 pacientes (86%) ninguno. No se encontró alteración de la creatinina durante el estudio.

CONCLUSIONES: Los pacientes con dolor óseo secundario a Cáncer de Próstata Metastásico Refractario a Hormonas, responden de manera favorable a los Inhibidores selectivos de la COX-2, con adecuado control del dolor, adecuada tolerancia y escasos efectos secundarios.

PALABRAS CLAVE: Rofecoxib, Cáncer de Próstata Metastásico, Dolor óseo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

EFFICACY OF ROFECOXIB IN BONE-PAIN MANAGEMENT SECONDARY TO HORMONAL REFRACTORY PROSTATE CANCER.
Carro-Juárez D, Hernández-Ordóñez OF, Vega-Serrano R. "La Raza"
Hospital National Medical Center IMSS. Department of Urology. México, D.F.

ABSTRACT:

OBJETIVE: To evaluate the efficacy of the Ciclo-oxygenase-2 (COX-2) selective inhibitors, in bone-pain management secondary to Hormonal Refractory Prostate Cancer.

METHODS: Between October 2002 and Jun 2003, Rofecoxib 25 mg/day was performed in 22 patients with bone-pain secondary to Hormonal Refractory Prostate Cancer in Complete Androgen Blockade (CAB), alone or in combination with Anti-androgen Therapy, demonstrated in everybody by radiography studies. Everybody patients were stopped the analgesic therapy before at study. The bone-pain effect was evaluate by the Analog Visual Scale (AVS) each week before and end of therapy. The Prostate Specific Antigen (PSA) and Gleason Sum (GS) were compared with the outcomes. This application was in patients with creatinin seric < 1.5 mg/day. And stopped in untolercancy.

RESULTS: Before this study, 12 patients (52%) presented in AVS 9 and 10 patients (48%) number 10. In 17 patients (77%) showed improved so AVS 6 ($p<0.01$), 3 patients (13.6%) AVS 7, 1 patient (4.5%) AVS 5 ($p<0.001$) and only 1 patient (4.5%) suspended therapy. The 77%, 3 patients (13.6%) presented Sum Gleason 6, 11 patients (50%) SG 7, 5 patients (22.8%) SG 8 and 3 patients SG 9. The more common side effect was nausea in 2 patients (9%), 1 patient (4.5%) vomit and 19 patients (86%) nothing.

CONCLUSIONS: The bone-pain in patients with Hormonal Refractory Prostate Cancer, show relief to Ciclooxigenase-2 (COX-2) selective Inhibitors as Rofecoxib, with high tolerancy and side effects minimum.

KEY WORDS: Rofecoxib, Metastatic Prostate Cancer, Bone-pain.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCIÓN

El Adenocarcinoma de la próstata es el cáncer no de piel más común entre hombres Americanos. La American Cancer Society (ACS) estima que aproximadamente 184 500 casos nuevos son diagnosticados en Estados Unidos al año y que 39 200 hombres morirán de esta enfermedad (1). Desde 1992, sin embargo, la tasa de incidencia anual ha disminuido hasta un 11% y continúa, esto dado por la aparición y uso del Antígeno Prostático Específico. (2).

Aunque , la Prostatectomía Radical y la Radioterapia externa tienen un potencial curativo con la enfermedad localizada, el cáncer de próstata metastásico es actualmente tratado en forma paliativa. El manejo inicial de la enfermedad metastásica consiste en la supresión androgénica , por medio de castración quirúrgica o farmacológica. Frecuentemente, un antiandrógeno es agregado para lograr un Bloqueo Androgénico Total (BAT), aunque, la necesidad de esto aún persiste controversial. Así mismo, el manejo hormonal inicial disminuye o estabiliza ambos, síntomas y Antígeno prostático específico en aproximadamente 90% de los pacientes. (3,4). Sin embargo, a pesar de la castración quirúrgica o química , esto resulta tarde o temprano en progresión a un cáncer refractario a hormonas en un lapso de aproximadamente 3 años en pacientes con enfermedad metastásica. (5). Dicha progresión de esta enfermedad es manifiesta en forma diversa destacándose el dolor óseo en el 50% de los pacientes , resultante del tropismo de la célula neoplásica por el tejido óseo, favoreciendo así , el crecimiento en columna lumbar 50%, huesos iliacos 30%, huesos largos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

como fémur en 10% y costillas en 5%, resultando en la aparición de dolor, fracturas y más gravemente en choque medular el cual se presenta en 33% de todos los pacientes por predominio y afectación lumbar. (6).

Las investigaciones indican que aproximadamente cerca del 100% de los pacientes con Cáncer de Próstata Avanzado, podrían experimentar dolor en cualquier momento de su enfermedad. (7). El dolor varía de individuo a individuo , y quizá su mejor evaluación de cada paciente será el preguntarle en una escala de 1 a 10, el cual 10 es el peor grado de dolor sentido. El crecimiento del tumor, puede causar dolor por expansión en el espacio medular y por estiramiento del periostio , activándose los receptores del dolor. La inflamación asociada con el crecimiento tumoral , así como, el crecimiento per se del tumor, a menudo activa la liberación de factores de crecimiento, citocinas y prostaglandinas , todos los cuales pueden activar la respuesta local al dolor y contribuir a la destrucción del hueso. (8).

Se ha demostrado que la migración de células neoplásicas es favorecida por Factores de crecimiento como el Factor de Crecimiento semejante a la Insulina tipo I (IGF-I) , por medio de un mecanismo quimiotáctico, se propone que la célula neoplásica maligna expresa diferentes integrinas comparado con el tejido prostático normal, las cuales facilitan la unión de esta con proteínas de la matriz celular ósea . Estas integrinas pueden explicar por que las células del cáncer de próstata metastatizan a hueso más que a hígado, cerebro o pulmón y que el IGF-I facilita su sobrevida. Esto demuestra el porque la afección ósea es la

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

esperada , en la evolución natural de la enfermedad , con sus respectivas manifestaciones como el dolor. (9).

De esta manera, el tratamiento de cáncer de próstata hormono refractario es puramente paliativo. Algunos estudios han demostrado que la inhibición directa del crecimiento de la célula prostática por antagonistas de factores de crecimiento pueden disminuir la progresión de la enfermedad metastásica. De la misma manera , se han sugerido algunas otras vías apoptóticas que funcionan , con el mismo fin.(10).

Los Analgésicos Anti-inflamatorios No Esteroideos (AINE) , son a menudo, el primer paso efectivo en el manejo del dolor (el Acetaminofen es generalmente no efectivo). Estos medicamentos bloquean la síntesis de prostaglandinas y tienen propiedades altamente anti-inflamatorias. (11, 12). Los Narcóticos son altamente efectivos en el control del dolor visceral, pero no son efectivos con el dolor óseo. Idealmente, un paciente con dolor óseo moderado a severo debe ser manejado en forma inicial con un AINE y agregado un narcótico de ser necesario. (13).

Los AINEs no específicos inhibidores de la Ciclo-oxigenasa, se han relacionado con nefrotoxicidad y enfermedad ulcerosa gástrica en forma importante. Estos medicamentos son usados con éxito en enfermedades Osteoarticulares degenerativas como Osteoartritis y Artritis Reumatoide como primera elección con buenos resultados en el control del dolor crónico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La selectividad al inhibir la COX-2 con diversos medicamentos como Celecoxib y Rofecoxib han demostrado eficacia similar o mayor en el manejo del dolor óseo, con nefrotoxicidad y efectos sobre la mucosa gástrica en forma muy escasa, lo cual ha disminuido en forma importante los efectos secundarios, sin embargo, se han relacionado a edema y mínima nefrotoxicidad en pacientes con ingesta disminuida de sal o en los cuales se encuentra disminuida. En general, los COX-2 específicos tienen buena respuesta en el manejo del dolor y escasos efectos secundarios comparados con los no específicos. (14, 15, 16, 17).

Específicamente el mecanismo de acción de los AINES, es la inhibición de la Ciclo-oxigenasa, así como, un efecto central. La Ciclo-oxigenasa convierte el ácido araquidónico a prostaglandinas y leucotrienos, los cuales median la respuesta inflamatoria. (18). Así mismo, la vía de la Ciclo-oxigenasa-2, está presente y sobre-expresada en las células neoplásicas del cáncer de próstata, lo cual sugiere una vía de apoptosis, al ser bloqueada. (19).

Los analgésicos inhibidores específicos de la Ciclo-oxigenasa -2 permiten el control del cáncer de próstata establecido y posiblemente previene el desarrollo de cáncer de próstata de novo. La producción de prostaglandinas mediadas por la Ciclooxygenasa -2, parecen tener un importante papel en la biología del cáncer de próstata, por medio de mecanismos diversos como: Inhibición en la síntesis de Eicosanoides o por interferir con la función de la Guanosin-monofosfato cíclico (GMPc). (20).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Diversos tipos de tumores humanos sobre-expresan la Ciclo-oxigenasa – 2 (COX-2) , pero no COX-1. La COX-2 produce prostaglandinas que inhiben la apoptosis, favorecen la invasión y estimulan la angiogénesis. (21). El incremento en la producción de prostaglandinas puede influir en el crecimiento tumoral en seres vivos y animales de experimentación, demostrándose por diversos estudios los efectos de las prostaglandinas sobre la carcinogénesis, proliferación de células tumorales y potencial metastásico. (22).

La Angiogénesis inducida por Cáncer es el resultado de la expresión incrementada de factores angiogénicos, o por la disminución de factores anti-angiogénicos, o bien una combinación de ambos eventos. En varios canceres, el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular y el Factor de Crecimiento Transformante-beta son estrechamente ligados a la COX-2, demostrado por los vasos de neoformación tumoral los cuales expresan altamente COX-2. Así mismo, los inhibidores de la COX-2 restauran la apoptosis en la célula tumoral, reduce la densidad microvascular y reduce el crecimiento del tumor. (23).

La potencial inhibición de la COX-2, en la prevención de Cáncer esta establecida en estudios epidemiológicos, experimentos animales y experimentos de genética molecular. (24). Se ha demostrado que la COX-2 contribuye a la carcinogénesis con un incremento en la producción de prostaglandinas, convierte los pro-carcinógenos a carcinógenos, inhiben la

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

apoptosis, promueven la angiogénesis, modulan la inflamación y la función inmune e incrementan el potencial de invasión de la célula neoplásica. (25). El inhibidor específico de la COX-2 como es Celecoxib , induce y favorece la apoptosis, ocasiona cambios morfológicos importantes, altera la síntesis de ADN y activa la vía de la Caspasa. Además, la apoptosis inducida por Celecoxib es muy alta que con otros AINES en la célula prostática, sin embargo, el nivel detectable de COX-2 en dicha célula es marginal y son insensibles a la apoptosis inducida por el Celecoxib, sin embargo, hay respuesta en la apoptosis y efecto sobre la progresión, además de, estabilización del proceso tumoral. Dados estos hallazgos, se sugiere que algunos otros inhibidores específicos de la COX-2 puedan tener efecto sobre esta vía en forma más selectiva y favorecer la apoptosis en forma específica, los cuales se encuentran en investigación y que podrían ser más específicos. (26, 27).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN 12

MATERIAL Y METODOS

Prevía aprobación por el comité local de Investigación y una vez obtenido el consentimiento informado (Anexo 1) de todos los pacientes incluidos con Cáncer de Próstata Metastásico Refractario a Hormonas, se llevó a cabo un estudio prospectivo, observacional, descriptivo en la cual se incluyeron 22 pacientes.

Se capturaron todos los pacientes de la Consulta Externa de Urología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza" y los enviados de otras unidades hospitalarias a dicho servicio, todos con diagnóstico de Cáncer de Próstata Metastásico Refractario a Hormonas los cuales presentaban dolor óseo y el cual fue corroborado clínicamente y por estudios de gabinete como Radiografías, Antígeno Prostático Específico y Gammagrafía ósea. Así mismo, fueron solicitados los laboratorios de rutina principalmente creatinina sérica excluyéndose a los pacientes con esta mayor de 1.5 mg/ml. En general, todos los pacientes habían sido manejados con Bloqueo Androgénico Total (BAT) Quirúrgico y un antiandrógeno (AA) no esteroideo como la Flutamida.

Fueron vigilados por consulta externa y administrado Rofecoxib 25 mg cada 24 horas por vía oral y en caso necesario, se aumento a 50 mg dicha dosis. Se evaluó el dolor óseo en forma objetiva con la Escala Visual Análoga (Anexo 2). A todos los pacientes les fue suspendido toda terapia analgésica previa. Se vigilo la evolución del dolor con la escala visual análoga y se solicito anotar el lugar en dicha escala en caso de alcanzar algún efecto analgésico al inicio y cada semana durante 1 mes y se llevó un

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

record del comportamiento del mismo hasta llegar al punto más bajo referido, el cual se anotó, así como, de los efectos secundarios relacionados con dicho medicamento durante su administración. Además, se anotó la suma de Gleason para evaluar el grado de diferenciación celular con la respuesta analgésica, de existir esta. El análisis estadístico se realizó con medidas de tendencia central y de dispersión considerando una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 22 pacientes de 57 a 78 años edad (65 años promedio), para manejo del dolor óseo secundario a Cáncer de Próstata Metastásico Refractario a Hormonas. Todos diagnosticados con Cáncer Prostático Refractario a Hormonas, y corroborados con Gammagrama óseo y antecedente de Bloqueo Androgénico Total (Quirúrgico + AA). Todos los pacientes con cifras de Antígeno Prostático Específico (APE) de 50 ng/ml a mayor de 100 ng/ml (80 ng/ml promedio). Solo 10 pacientes presentaban APE mayor de 100 ng/ml (45%) y los 12 pacientes restantes menor de 100 ng/ml (55%). (Fig. 1.)



Fig. 1.

Durante 1 mes de evaluación del dolor por medio de la Escala Visual Análoga (EVA), la calificación inicial en 13 pacientes (59%) fue de 9 y en 9 pacientes (41%) calificación de 10. (Fig. 2).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN 15



Fig. 2.

En general, después de la administración de 25 mg de Rofecoxib, 17 pacientes (77.4%) alcanzaron calificación de 6 ($p < 0.01$), 3 pacientes (13.6%) calificación de 7, solo 1 paciente (4.5%) calificación de 5 ($p < 0.001$) al término de 4 semanas de tratamiento y 1 paciente (4.5%) suspendió por intolerancia a dicho medicamento. (Fig. 3 y 4).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

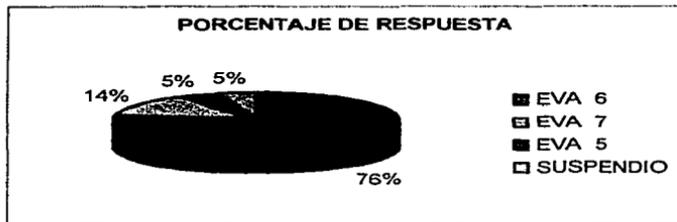


Fig. 3. Muestra el porcentaje de efectividad según la Escala Visual Análoga (EVA).

De los 17 pacientes con calificación de 6, 10 pacientes (58%) presentaban calificación inicial de 9 y solo 7 pacientes (42%) presentaban calificación de 10 ($p < 0.001$). Se observó, disminución y mejora del dolor dentro de la 2da semana de tratamiento, y su máximo efecto hasta completar las 4 semanas.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

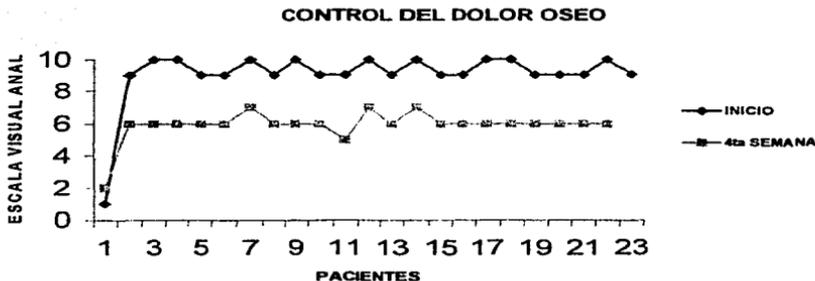


Fig. 4. Muestra la evolución del dolor al inicio y hasta la cuarta semana. ($p < 0.001$).

En relación a la Suma de Gleason, 3 pacientes (13.6%) presentaban suma de $3+3=6$, 11 pacientes (50%) presentaban suma $4+3=7$, 5 pacientes 22.8% con suma $4+4=8$, y 3 pacientes (13.6%) con suma $4+5=9$. De esta manera, del 77.4% de pacientes que respondió hasta alcanzar calificación de 6, 11 pacientes (65%) se presentaban con suma de 7, 3 pacientes (17.5%) con suma de 6 y 3 pacientes (17.5%) con suma de 8, sin mostrar diferencia alguna en relación al grado de diferenciación celular y la respuesta en el control del dolor ($p=0.05$).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RELACION CON SUMA DE GLEASON

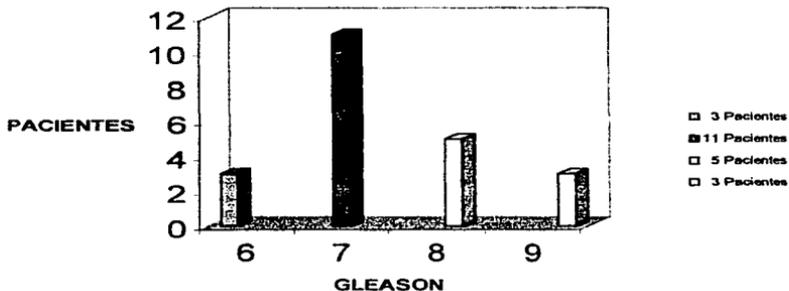


Fig. 5.

Los efectos secundarios indeseables mas comunes durante el estudio fueron, 2 pacientes (9.0%) nausea , 19 pacientes (86.5%) ninguno y 1 paciente (4.5%) suspendió por vómito. (Fig. 6).

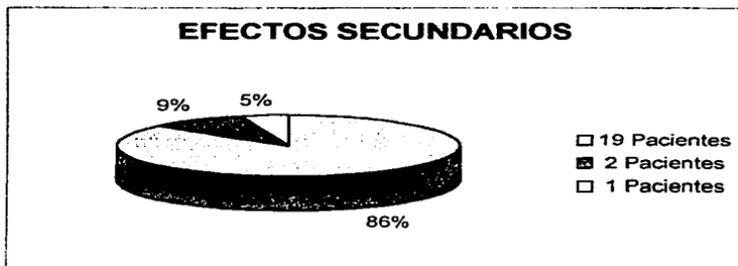


Fig. 6. Muestra la relación de efectos secundarios en el total de pacientes.

Con respecto a la Creatinina sérica, todos los pacientes presentaban menor al rango de 1.5 mg/dl al inicio del estudio, y al termino de las 4 semanas no se encontró elevación de esta cifra.

En ningún paciente hubo la necesidad de incrementar la dosis y en general todos alcanzaron dicha respuesta con 25 mg/día.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN

El Cáncer de Próstata es el cáncer más comúnmente diagnosticado entre hombres Americanos y la segunda causa de muerte en este grupo. El tratamiento inicial de enfermedad metastásica consiste en la ablación Androgénica médica o quirúrgica. A menudo un antiandrógeno es agregado para completar el Bloqueo Completo Total (BAT), aunque la necesidad de esta maniobra es aún controversial, en forma paulatina estabiliza los síntomas y disminuye las cifras de Antígeno Prostático Específico en aproximadamente el 90% de los pacientes, sin embargo, es limitada, con una duración media de 18 a 24 meses. Alternativamente, el desarrollo de independencia androgénica puede ser debida a mutaciones o alteraciones en los requerimientos de receptores en la línea celular del Cáncer Prostático. Desafortunadamente sin más tratamiento la mitad de estos pacientes ahora refractarios a hormonas pueden morir dentro del primer año resultante de la progresión de esta enfermedad.

Las investigaciones indican que aproximadamente el 100% de los pacientes con cáncer avanzado experimentarían dolor óseo en algún punto de su enfermedad.

Dado estos hallazgos, Nelson et al (1999), sugiere el control del dolor óseo con la evaluación objetiva del mismo con la Escala Visual Análoga, indicando indirectamente la progresión o control de la enfermedad.

El crecimiento tumoral en el hueso, puede causar dolor por expansión del espacio medular y estiramiento del periostio activando los receptores del dolor. Así mismo, el crecimiento tumoral per se y la inflamación que resulta en la producción de factores de crecimiento, citocinas y prostaglandinas

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

asociadas activan las vías del dolor y contribuyen a la destrucción del hueso.

Los Anti-inflamatorios No Esteroideos (AINEs) , son a menudo el primer paso altamente efectivo en el manejo del dolor óseo. Estos bloquean la síntesis de prostaglandinas y tienen propiedades fuertemente antiinflamatorias. La carencia de selectividad de algunos AINEs (ej. Ibuprofeno, Acetaminofen, Indometacina, etc) invariablemente es la resultante de un control inadecuado del dolor.

La investigación del uso de nuevos AINEs (Inhibidores selectivos COX-2) como quimiopreventivos en Cáncer, ha mostrado nuevas alternativas de selectividad. La modulación en la apoptosis por la inhibición de la 5-lipo-oxigenasa o Ciclo-oxigenasa (COX-1 y COX-2) en forma selectiva han sido un punto a seguir con la aparición de los AINEs selectivos en la inhibición de la COX-2 en el posible control de la enfermedad y alivio del dolor. Ripple and cols (1999), en evidencia experimental, sugiere la expresión diferencial de COX-2 en estroma normal y una sobre regulación en epitelio prostático maligno o premaligno y una actividad anticrecimiento en modelos animales de carcinogénesis en próstata, sugiriendo que al producir apoptosis y al inhibir las vías inflamatorias en forma selectiva, el control del dolor puede ser factible.

En nuestro estudio, la administración de Rofecoxib a 22 pacientes, como AINE inhibidor selectivo de la COX-2, mostró control adecuado del dolor en un período corto de tratamiento, encontrando mejoría de este a los 7 días iniciales de administración, evaluado objetivamente, sin efectos secundarios severos y adecuada tolerancia durante este periodo de tiempo. Dichos resultados no evalúan el mecanismo por el cual lo hacen, pero sugiere indirectamente sobre bases científicas lo antes postulado. Sin embargo,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

deberán efectuarse los ensayos respectivos para evaluar la apoptosis en la célula neoplásica, ya que no se tienen evidencias de este efecto.

Se están tratando de evaluar los Inhibidores COX-2 por periodos mayores y en combinación a otros fármacos como 5-fluouracilo con resultados aún no disponibles, con el objetivo de un mejor control o estabilización de la enfermedad ósea resultante en dolor óseo y fracturas vertebrales y así, evitar complicaciones severas como secciones medulares, que en la historia natural de esta enfermedad son observadas frecuentemente y que coadyuvan a la mortalidad por dicha enfermedad.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIÓN

El uso del Rofecoxib es una terapia alternativa para el control del dolor óseo secundario a Cáncer de Próstata Refractario a Hormonas, con mínimos efectos secundarios, buena tolerancia y un adecuado control del dolor, comparado con los que habitualmente generan los Anti-inflamatorios no esteroideos no selectivos, principalmente en la mucosa gástrica y función renal en su uso crónico.

Sin embargo, deberán realizarse ensayos clínicos controlados comparando dichas clases de fármacos y evaluar objetivamente la seguridad y eficacia de los mismos. Hasta este momento solo podemos afirmar que el uso del Rofecoxib debe ser una herramienta más dentro del conocimiento de los Urólogos para el control del dolor óseo, que puede ser usado en situaciones que se juzgue pertinente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- Lančis SH, Murria T, Bolden S. Wingo PA. Cancer statics, 1998. CA Cancer J Clin 1998; 48:6-29.
- 2.- Wingo LAG, Landis S, Ries LAG. An adjustment to the 1997 estimate for new prostate cancer cases. CA Cancer J Clin 1997; 47: 239 – 42.
- 3.- Parker SL, Tong T, Bolden S. Cancer statics. Ca Cancer J Clin. 1998: 48: 6 – 47.
- 4.- Isaacs JT, Coffey DS. Adhesion vs. Seleccion as the mecanism responsable for the relapses of cancer prostate to androgen ablation therapy as studied in the dossesing R-3327H- adenocarcinoma . Cancer Res.: 41 3070. 1991.
- 5.- Koikiro Akakura, MD, Nicholas Bruchovsky MD. Effects of Intermittent Androgen Suppresion on Androgen-Dependent Tumors. CANCER may 1 , Vol. 71. No. 9. pp.2782- 2789. 1993.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 6.- Donna L Winter, Alexandre L et al. Plasma Levels of IGF-1, IGF-2, and IGFBP-3 in white and African-American men at Increased Risk of prostate cancer. *Urology*, 58(4), pp.614 – 618. 2001.
- 7.- Payne R. Pain manegment in the patient with prostate cancer. *Cancer*, 71: 1331- 1337. 1993.
- 8.- Grenwald HP, Bonica JJ, Bergner M. The prevalence of pain in faur cancers. *Cancer* ; 60: 2563-2569. 1987.
- 9.- M. Frank O'brien, R. William G. Insulin-like growth factor I end prostate cancer. *Urology* 58(1), PP. 1 – 7. 2001.
- 10.- Csemus VJ, Schally AV, Kiaris H et al: Inhibition of growth, production of Insilin-like growth factor-II (IGF-II). End expression of IGF-II mRNA of human cancer cell lines by antagonistic analogos of growth hormone-releasing hormone in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 3098-3103. 1999.
- 11.- Sridhara R, Eisenberger MA. Evaluation of prostate-specific antigen as a surrogate marker for response of hormone refractory proatate cancer to supression therapy. *J Clin Oncol*; 13 : 2933- 2953. 1995.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

12.- Smith DC, Duron RL. Chance in serum prostate antigen specific as a marker response to cytotoxic therapy for hormone-refractory prostate cancer. J Clin Oncol; 16: 1835 -- 1843. 1998.

13.- Nielson O, Taronock IF. Bone metastasis : Pathophysiology and managment polici. J.Clin Oncol. 9: 509- 524. 1991.

14.- Luca Parente, MD. Pros and Cons of Selective Inhibition of Cyclooxyenesase-2 versus Dual Lipoxxygenase/ Cyclooxygenase Inhibitos: Is Two better than One. The Journal of Rheumatology. 28(11), pp: 2375-2381. 2001.

15.- Volodko Bakowsky, MD. John G, Hanly. COX-2 Inhibition:Not Too Hot, Not Too Cold-(Perhaps) Just Right.The J. Rheumat. 27(12), pp:2734-2737. 2000.

16.- Kenneth D. Brandt, MD, John D. Bradley, MD. Should the Initial Drug Used to Treat Osteoarthritis Pain Be a Nonsteroidal Antiinflammatory Drug. The J. Of Rheumatol. 28(3), pp:467-472. 2001.

17.- Alexander Woywodt, Anke Schwarz., Michael Mengel. Nephrotoxicity of Selective COX-2 Inhibitors. The J. Of Rheumatol. 28 (9), pp:2133-2135. 2001.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

18.- Harrison Patricia. UPDATE: Pain management for Advanced Genitourinary Cancer. J. Urol. Vol. 165(6). 1849 – 1858. 2001.

19.- Ronald Lieberman, Carlos Bermejo, Hideyuky Akaza. Progress in prostate Cancer Chemoprevention: Modulators of Promotion and progression. Urology 58(6). 835 – 842. 2001.

20.- Myers c. Koki A. Pamakcu R. Wechter W. Proapoptotic anti-inflammatory drugs. Urology vol. 57(4). pp. 73-76. 2001.

21.- Fosslien E. Biochemistry of cyclo-oxygenase (COX)-2 inhibitors and molecular pathology of COX-2 in neoplasia. Critical Reviews in Clinical laboratory Sciences. Vol 37 (5). pp. 431-502. 2000.

22 .- Cuendet M, Pezzuto JM. The role of cyclo-oxygenase and lipoxigenase in cancer chemoprevention. Drug metabolism and Drug Interactions. Vol. 17 (1). pp 109-157. 2001.

23.- Fosslien E. Review: Molecular pathology of Cyclo-oxygenase –2 in cancer- induced angiogenesis. Annals of clinical and Laboratory Science. Vol 31 (4) pp. 325 – 348. 2001.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

24.- Giercksky K-E. COX-2 inhibition and prevention of cancer. *Best Practice and Research in Clinical Gastroenterology*. Vol 15 (5) , pp. 821 – 833. 2001.

25.- Song X, Lin H-P, Johnson AJ, Tseng P-H. Cyclooxygenase – 2, player or spectator in cyclooxygenase- 2 inhibitor-induced apoptosis in prostate cancer cells. *J. National Cancer Institute*. Vol. 94 (8) pp. 585-591. 2002. date of publication: 17 apr 2002.

26.- Xu X-C. COX- 2 inhibitors in cancer treatment and prevention, a recent development. *Anti-cancer Drugs*. Vol. 13 (2) pp.127 – 137. 2002.

27.- Hsu A-L, Ching T-T, Wang D-S. The cyclooxygenase – 2 inhibitors celecoxib induces apoptosis by blocking Akt activation in human prostate cancer cells independently of Bcl-2. *J. Biological Chemistry*. Vol. 275 (15) pp. 11397 – 11403. 2000.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO ES VAL
DE LA BIBLIOTECA

ANEXO 1.

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

NOMBRE: _____

EDAD: _____

SERVICIO: _____

ACEPTO que he sido informado del tratamiento terapéutico, que se me realizará para el tratamiento farmacológico de mi enfermedad necesarios para completar mi atención.

Se me han aclarado todas las dudas referentes a los posibles riesgos, evolución, efectos secundarios y pronóstico. Se me ha garantizado el respeto a mi intimidad y confidencialidad en relación a la enfermedad que me aqueja.

PROCEDIMIENTO PROPUESTO:

**TRATAMIENTO DE DOLOR ÓSEO SECUNDARIO A
CANCER DE PRÓSTATA HORMONOREFRACTARIO**

LUGAR Y FECHA: _____

FIRMA DEL PACIENTE: _____

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ANEXO 2.

Evaluación del dolor.

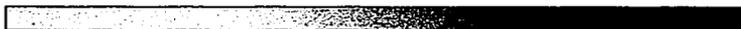
ESCALA VISUAL ANÁLOGA

Instrucción: marque en la línea inferior qué tan fuerte es su dolor

Sin dolor _____ el peor dolor posible

ESCALA DE GRADACIÓN NUMÉRICA

Instrucción: en escala de 0 al 10, ¿que tan fuerte es su dolor?.



0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No dolor Peor dolor

ESCALA DE DESCRIPCIÓN VERBAL

Instrucción: ¿qué palabra es la mejor para describir su dolor?

Ninguno Leve Moderado Grave Agudísimo

Breve cuestionario del dolor. Reproducido con autorización de la University of Wisconsin-Madison, Department of Neurology.

EFFECTOS SECUNDARIOS:

CEFALEA _____

RASH _____

DIARREA _____

ALERGIA _____

VOMITO _____

OTROS: _____

CALIFICACIÓN ALCANZADA: _____

INICIAL _____

SEMANA 1 _____

2 _____

3 _____

4 _____

* Marque con una X o anote

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN