

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL AL SERVICIO DE LOS TRABAJADORES
DEL ESTADO

TÍTULO

**“PREVALENCIA DE CÁNCER DE PRÓSTATA EN PACIENTES
CON CONSUMO CRÓNICO DE INHIBIDORES COX 2”**

TESIS
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE:
UROLOGÍA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
DRA. CINTIA LILIANA TORRES GONZÁLEZ

ASESOR DE TESIS:
DR. MARTÍN LANDA SOLER

NÚMERO DE REGISTRO DEL PROTOCOLO
141.2016

CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO AÑO 2016





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

DR. DANIEL ANTONIO RODRÍGUEZ ARAIZA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. GUILIBALDO PATIÑO CARRANZA
JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA

DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN

DR. MARTÍN LANDA SOLER

PROFESOR TITULAR

DR. MARTÍN LANDA SOLER

ASESOR DE TESIS

DR. RAFAEL FRANCISCO VELÁZQUEZ MACÍAS

ASESOR DE TESIS

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El cáncer de próstata representa un problema de salud pública, lo que deriva una gran morbilidad y mortalidad por encima de los demás tipos de cáncer.

Las prostaglandinas participan en procesos neoformativos e inflamatorios por lo que los inhibidores de COX-2 jugarían un papel importante en la prevención de dichos procesos.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio de casos y controles entre consumidores de Celecoxib y aquellos que no lo consumen. Se revisaron 212 expedientes de masculinos mayores de 40 años de edad, con consumo crónico de inhibidores de COX 2. Se realizó la prueba estadística de Kruskal-Wallis y regresión logística.

RESULTADOS: El rango de edad se encontró entre los 55 y 75 años y la prevalencia del cáncer de próstata fue menor en los extremos de las edades estudiadas. No se observó que el uso del celecoxib disminuya el riesgo de cáncer; es importante mencionar que la muestra no fue homogénea, ya que la proporción entre pacientes con cáncer de próstata y sin cáncer fue de 27 vs 185.

CONCLUSIONES: No hubo diferencias significativas entre el tiempo de consumo del medicamento y los niveles de antígeno prostático en los pacientes con consumo crónico de celecoxib en este estudio. El uso crónico del celecoxib en este estudio no demostró que disminuya el riesgo de cáncer de próstata.

Se requiere realizar una muestra más homogénea y un diseño prospectivo a largo plazo para poder determinar si es factor protector.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Prostate cancer is a public health problem which leads to a high morbidity and mortality. Prostaglandins have a role in inflammatory and neoplastic processes therefore, the COX-2 inhibitors could play an important role in prevention of these processes.

MATERIAL AND METHODS: We made a case and control study between patients who take COX-2 inhibitors and who don't use them. 212 patients files were reviewed of males older than 40 years old with chronic use of COX-2 inhibitors. A Kruskal-Wallis analysis was made and regression logistic.

RESULTS: The range of age was from 55 to 75 years old and the prevalence of prostate cancer was lower in the older and younger patients. We didn't find an association between the chronic use of COX2 inhibitors and the decrease of prostate cancer risk. The proportion of patients with prostate cancer was 27 in the group with intake of this drug.

CONCLUSION: There weren't an association between the level of prostatic specific antigen and the consumption of COX-2 inhibitors. A more homogeneous sample and a prospective study should be done in future studies to determine if COX-2 inhibitors are a protective factor of prostate cancer.

AGRADECIMIENTOS

Quiero empezar agradeciendo a Dios por mi existencia y todas las bendiciones recibidas a lo largo de mi vida.

A mis padres, María Estela y José Luis, por su amor, dedicación, educación y apoyo; por enseñarme el respeto a mi trabajo, a luchar por mis metas, y por siempre estar ahí, a pesar de la distancia. Los amo papás.

A mis hermanos Armida Estela, José Luis, Norma Angélica, Jesús Noel, Imelda Emilia y Elizabeth Cristina. Gracias infinitas por su apoyo incondicional durante todo el trayecto de mi carrera; no lo habría logrado sin ustedes. Los amo y saben que siempre estaré ahí para ustedes. Por supuesto a toda la familia que es muy extensa; siempre los llevo conmigo.

A mi gran maestro el Dr. Martín Landa Soler, por brindarme la gran oportunidad de cumplir el sueño de mi vida: ser **Uróloga**. Gracias doctor, por dejarme ser parte de esta gran escuela, por fungir como padre, consejero, protector; por todas sus enseñanzas tanto de vida como profesionales; por darme las herramientas para una vida profesional plena y exitosa.

A mis maestros del servicio de urología: Dr. Jorge Luis Gómez Herrera, Dr. Rafael Francisco Velázquez Macías, y por supuesto a los maestros de todas nuestras rotaciones externas por estos 4 años de apoyo, enseñanza, amistad, convivencia, respeto y paciencia con los cuales nos han dirigido durante todo nuestra residencia.

Al doctor Osvaldo Erik Sánchez Hernández por su apoyo como asesor metodológico.

Al personal de nuestro servicio: mi querida "Lore", muchas gracias por ser como mi mamá, además de cumplir tus funciones como enfermera; por consentirnos, regañarnos cuando lo necesitábamos, por el cafecito, los consejos, las conversaciones

A Lupita y Armando, por su amistad, paciencia y compañerismo, a pesar de nuestras travesuras.

A mis compañeros y amigos Alsino, Robert y Pepito. Gracias por estos 4 años de amistad, cansancio, alegrías, triunfos, enojos, carcajadas, compañerismo. Fueron un gran apoyo e impulso durante este tiempo. Los quiero y les deseo mucho éxito en todo lo que hagan.

A mis amigos y familia, que desde que era estudiante de medicina me apoyaron incondicionalmente durante todos estos 15 años, y que siempre creyeron en mí, pero sobre todo a la gente que me desalentaba, no tienen idea de cómo me ayudaron y estimularon.

A la señora Rosalba y al señor Javier por hacerme parte de la familia y por todo el apoyo que me han brindado durante estos años de residencia.

Y finalmente a ti Javier, por apoyarme con este sueño y proyecto de vida que compartimos. Por impulsarme siempre, por los consejos, los regaños, por ser mi amigo, mi complemento. Eres el amor de mi vida. Te amo.

Este trabajo fue realizado en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos y la UNAM bajo y gracias a la asesoría de los doctores Martin Landa Soler, Rafael Francisco Velázquez Macías y Erik Osvaldo Sánchez Hernández.

ÍNDICE

Antecedentes.....	PAG. 10
Planteamiento del problema.....	PAG. 15
Justificación.....	PAG. 15
Hipótesis.....	PAG. 16
Objetivo general.....	PAG. 16
Objetivos específicos.....	PAG. 16
Material y métodos.....	PAG. 16
Resultados	PAG. 17
Discusión	PAG.21
Conclusiones	PAG. 22
Bibliografía.....	PAG. 23

ANTECEDENTES

El cáncer es una enfermedad genética heterogénea y compleja; guía la transformación de células normales en tumores malignos por mutaciones en oncogenes y genes supresores de tumores. La aparición y progresión está relacionada con el microambiente celular y otros eventos epigenéticos que influyen en el fenotipo de la célula transformada. Los principales rasgos adquiridos por las células en su progresión a la malignidad son una ilimitada capacidad de replicación, angiogénesis sostenida, evasión de la apoptosis, autosuficiencia en las señales de crecimiento, falta de sensibilidad a las antiseñales de crecimiento, invasión tisular y metástasis.¹

El cáncer de próstata (CaP), es el crecimiento anormal de las células de la glándula prostática que además tienen la capacidad de invadir otros órganos.²

Es un tumor que nace del epitelio acinar y/o ductal de la próstata que puede variar considerablemente en su diferenciación glandular, anaplasia y comportamiento.²

Excluyendo los cánceres superficiales de piel, el CaP es ahora el cáncer más común en humanos. El CaP es más diagnosticado en varones con 382,000 nuevos casos (22.2% del total) en Europa durante 2008, seguido por cáncer de pulmón.^{3,4,5,6}

La incidencia de la enfermedad está incrementando en Estados Unidos donde 1 de cada 6 varones desarrollarán cáncer de próstata en el transcurso de su vida. También está aumentando en todo el mundo con una incidencia pico marcada en la década de los 90's debido a la introducción de la prueba del Antígeno Prostático Específico (APE).⁷

La escala de Gleason es un sistema que se emplea para medir el grado de agresividad de un cáncer, basándose en la observación al microscopio de las características arquitectónicas que presentan las células de la muestra obtenida en una biopsia del tejido.⁸

El procedimiento consiste en seleccionar dos zonas de la muestra y asignar a cada una de ellas un número del 1 al 5. El 1 corresponde a un tumor bien diferenciado y por lo tanto poco agresivo, y el 5 a un tumor escasamente diferenciado. Los valores comprendidos entre el 2 y el 4 se asignan a grados de diferenciación intermedia.⁸

Posteriormente se suman las cifras obtenidas en las dos zonas obteniéndose un número comprendido entre el 2 y el 10. Este valor es la escala de Gleason. Una escala de Gleason mayor a 8 se refiere un tumor agresivo.⁸

Existen variaciones en todo el mundo con respecto a las tasas de incidencia. Aunque estas diferencias han sido atribuidas a variaciones en los sistemas de salud y las políticas de escrutinio. La verdadera prevalencia del CaP es difícil de determinar. Un gran número de cánceres están latentes y no se han detectado por los test de escrutinio disponibles actualmente. Incluso, 15% de los pacientes con APE de < 3ng/ml considerado en rango normal, tendrán CaP. En la mayoría de los países industrializados, la incidencia de CaP está aumentando mientras las tasas de mortalidad están disminuyendo.^{8,9}

En México no se cuenta con un registro adecuado de cáncer de próstata; la incidencia se reporta como 21.4 pacientes con cáncer de próstata (CaP) por cada 100,000 hab. (Fig. 1). La mortalidad es de 16.5% (Figura 2). El 87.6% de las defunciones se registraron en la población mayor de 65 años.⁶

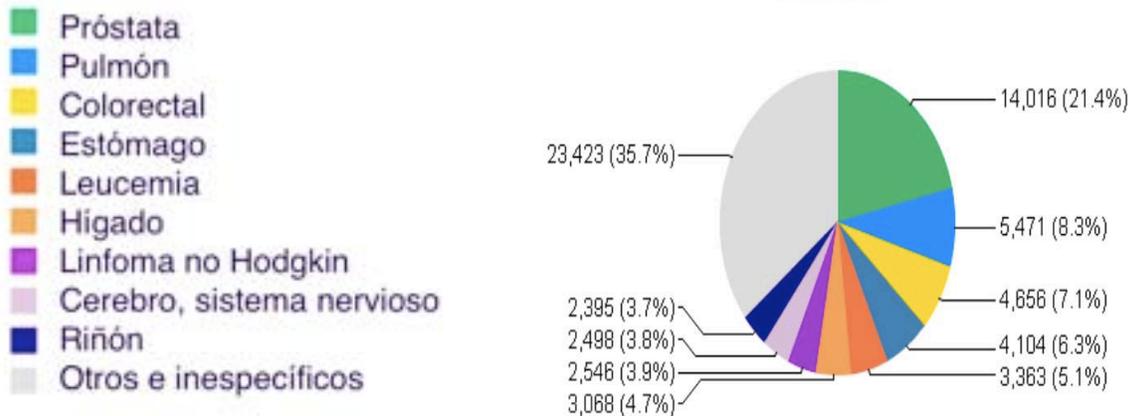


Figura. 1. Incidencia de cáncer en México.

Fuente: World Health Organization. GLOBOCAN 2012

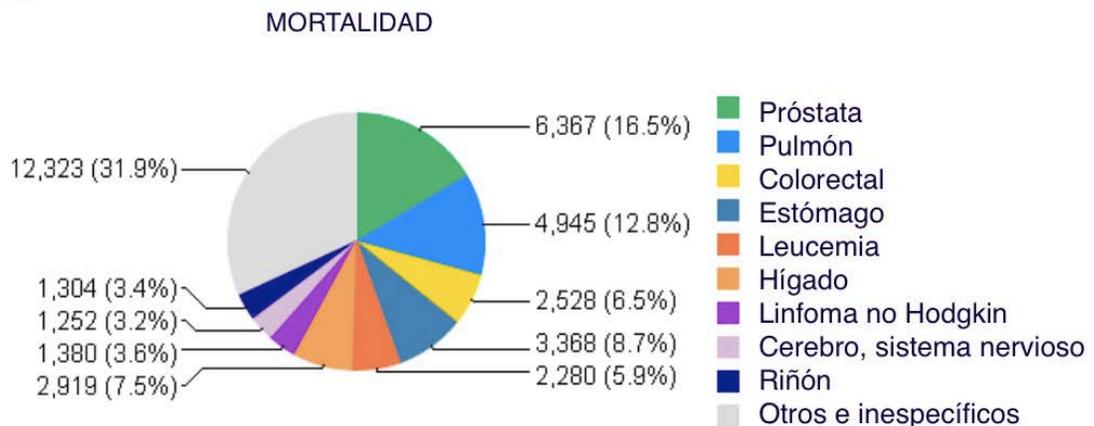


Figura. 2. Mortalidad por cáncer en México.

Fuente: World Health Organization. GLOBOCAN 2012.

La Encuesta Nacional de Salud 2012 reportó que el porcentaje de hombres mayores de 60 años que se sometieron a la detección de cáncer de próstata por medio del antígeno prostático se mantuvo constante en las estadísticas reportadas entre 2006 y 2012 (10.4% en 2006, y 9.5% 2012); en los 12 meses previos a la encuesta, el 2.5% de los hombres con una edad igual o mayor de 20 años se realizaron un tacto rectal.¹⁰

Los factores que determinan el riesgo de desarrollar esta enfermedad en forma clínica no son bien conocidos, sin embargo se han identificado algunos, de los cuales el factor hereditario parece ser el más importante; si un familiar de primera línea tiene la enfermedad, el riesgo se incrementa al doble. Si dos o más familiares de primera línea son afectados el riesgo se incrementa de 5 a 11 veces.^{2,11}

El CaP se presentó con mayor frecuencia en aquellos sujetos de más de 60 años, en donde resalta el grupo de los de 75 y más años quienes concentraron casi la mitad de los casos (47%). Si bien es cierto a menor edad los casos de este tipo de cáncer son menos frecuente, se observa que después de los 40 años empiezan los primeros registros incluso a menor edad. Las entidades federativas con mayor frecuencia de registros de cáncer de próstata son el Distrito Federal (28.3%) y Jalisco (11.0%).⁶

En la actualidad se desconoce la etiología de la enfermedad, sin embargo, se considera que es un padecimiento multifactorial, en el cual la predisposición genética y la exposición a factores de riesgo podrían tener un rol crucial en el desencadenamiento de la enfermedad.⁷

Prostaglandinas

Existen sustancias intrínsecas del organismo que se han relacionado con el cáncer de próstata, entre ellas las prostaglandinas.

Las enzimas que convierten el ácido araquidónico a prostaglandina H₂ son ciclooxigenasa 1 (COX-1) y ciclooxigenasa 2 (COX-2). Las propiedades de COX-1 son diferentes de aquellas de las de COX-2. COX-2 juega un papel importante en los roles del desarrollo y de homeostasis.¹²

COX-2 utiliza una baja concentración de ácido araquidónico casi igual a la concentración de ácido araquidónico liberado de manera endógena. Esto significa que la producción de prostaglandinas vía COX-2 es regulada por la activación de fosfolipasas y la expresión del gen de COX-2. Muchas citocinas y factores de crecimiento afectan a las fosfolipasas y COX-2, y los glucocorticoides inhiben tanto la actividad de la fosfolipasa como la inducción de COX-2.¹²

COX-1 es responsable de la síntesis de los prostanoides involucrados en la citoprotección del estómago y de la producción del prostanoides pro-agregante por las plaquetas. En contraste, COX-2 es inducible, y su rol ha sido relacionado con inflamación, reproducción y carcinogénesis.¹³

Prostaglandinas, inflamación y cáncer

Las prostaglandinas son producidas por tejido inflamado, y el tratamiento con AINE's (antiinflamatorios no esteroideos) inhibe la producción de prostaglandinas y la regulación a la baja de la inflamación relacionada con los síntomas como dolor y tumefacción. Durante la inflamación, la actividad de COX-1 no cambia, pero los niveles de COX-2 se incrementan drásticamente, y como resultado, se incrementa la producción de prostaglandinas. Más aún, cuando los inhibidores de COX-2 son administrados, la producción de las prostaglandinas y la subsecuente inflamación son significativamente reducidas. Estos datos han llevado a la conclusión de que COX-2 está involucrada en la inflamación, a diferencia de COX-1.¹²

Durante el proceso de inflamación, se piensa que COX-1 contribuye a la "resolución". En la glomerulonefritis mesangioproliferativa, COX-1 es expresada en el glomérulo durante el periodo de reparación. En el proceso de curación de la úlcera, los inhibidores inespecíficos de COX-1 como de COX-2, retardan el proceso de curación. Estos resultados implican un rol de COX-1 en la resolución pero no en la progresión o inflamación. COX-2 es particularmente responsable de los mediadores de la inflamación. Es por eso que los inhibidores de COX-2 han sido utilizados para atenuar los síntomas inflamatorios de la osteoartritis, artritis reumatoide y dolor musculoesquelético.¹²

COX-2 ha sido implicado en el desarrollo de tumores malignos por estudios epidemiológicos y estudios farmacológicos. En la tumorigénesis, el rol de COX-1 es distinto del de COX-2. COX-2 es expresado en el endotelio vascular y contribuye a la angiogénesis, la cual es una función de las células endoteliales y está involucrado en el crecimiento de los tumores, crecimiento endometrial, cicatrización de heridas e inflamación. El origen de la neovascularización se cree que está en las células endoteliales microvasculares y precursores endoteliales circulantes.¹²

En contraste con la pequeña contribución de COX-1 en la tumorigénesis, COX-2 es funcional durante

ésta y en el crecimiento del tumor. La sobreexpresión de COX-2 en los tumores celulares ocasiona que la célula escape de la apoptosis e invada la matriz. La contribución de COX-2 a la tumorigenesis es a través de 3 procesos: a) inducción de factores angiogénicos como VEGF, b) anti-apoptosis, y c) desarrollo de malignidad. Estos procesos están relacionados estrechamente entre ellos.^{12,14,15}

Prostaglandinas y glándula prostática

La proliferación asociada con estadios crónicos de inflamación ha sido implicada en el desarrollo del cáncer en una gran variedad de tejidos incluyendo piel, vejiga, mucosa gástrica, hígado e intestino grueso. La glándula prostática es un sitio común de inflamación. Ha sido demostrado que la atrofia focal prostática, la cual está asociada con inflamación crónica, es proliferativa (Fig. 3).¹⁶

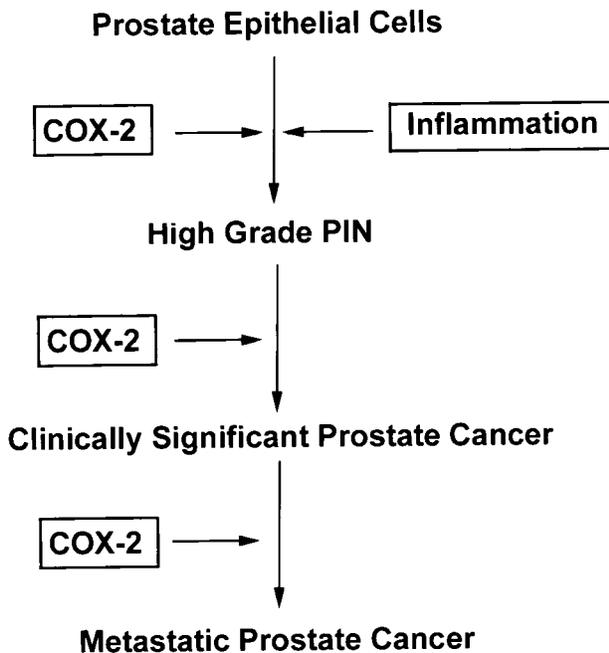


Figura 3. Evolución de la inflamación tisular en la próstata.

La próstata tiene los niveles más altos de COX-2 entre los tejidos del hombre. En el sistema reproductor de la rata adulta, COX-2 es una isoforma predominante y está localizado mayoritariamente en el epitelio de los vasos deferentes, mientras que la expresión de COX-1 es mayor que COX-2 en otros órganos. PGE2 intracelular ha sido involucrada en los efectos mitogénicos del estradiol y la testosterona.¹⁵

Prostaglandinas y cáncer de próstata

Es sugerido que PGE2 juega un rol importante en el crecimiento de las células prostáticas cancerígenas a través de la activación de la expresión de COX-2. El incremento de los niveles de prostaglandinas se ha reportado en los tumores prostáticos malignos.^{15,17}

El interés sobre COX-2 parte de la observación de que los pacientes que toman AINE's, los cuales inhiben la actividad tanto de COX-1 como de COX-2, tienen una disminución en el riesgo de cáncer de colon. La inhibición de las enzimas COX lleva a un incremento en el ácido araquidónico que puede estimular la conversión de la esfingomielina a ceramida, un mediador de apoptosis.¹⁶

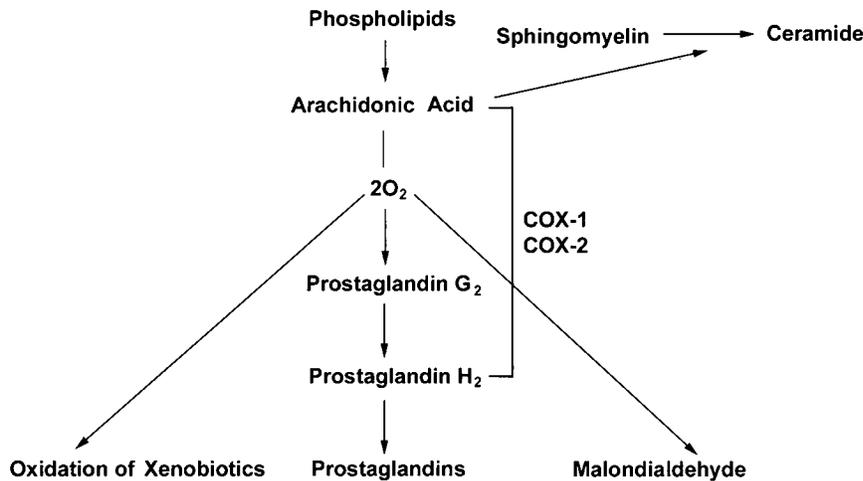


Figura 4. Vía de formación de las prostaglandinas.

La sobreexpresión y presencia persistente de COX-2 ha sido ligada con la promoción de la tumorigénesis, resistencia a la apoptosis y una regulación anormal del ciclo celular.¹⁶

En humanos, la elevación de la expresión de COX-2 está asociada con peor pronóstico en adenocarcinomas del tracto digestivo y mama; un inhibidor selectivo de COX-2 reduce la sobrecarga en los pacientes con poliposis adenomatosa familiar. Por lo tanto, COX-2, parece ser una diana importante de quimioprevención.¹³

El incremento en la expresión de COX-2 ha sido asociado con tumores de próstata de alto grado. Se propone que COX-2 influye en la progresión del cáncer de próstata y en el desarrollo de la neovascularización (formación de nuevos vasos sanguíneos) y un incremento en la resistencia a la apoptosis.¹⁸

Quimioprevención y terapia anticancerígena con los inhibidores de COX-2

Las isoformas de COX son las dianas primarias de los AINE's, los cuales actúan inhibiendo la actividad de las dos isoenzimas. Los más conocidos son la aspirina, indometacina, ibuprofeno, piroxicam y sulindaco. La aspirina inhibe la actividad de COX-1 o 2 (pero no la endoperoxidasa) acetilando un residuo de serina. Esta acetilación resulta en la inhibición irreversible de la síntesis de prostaglandinas. La indometacina forma un complejo estrecho, lento y disociable con COX que induce el cambio conformacional inhibitorio. El ibuprofeno y el piroxicam compiten con el ácido araquidónico por el sitio activo. En general, la mayoría de estos AINE's clásicos son mejores inhibidores de COX-1 que de COX-2. Ya que las prostaglandinas producidas por COX-2 son formadas particularmente en el sitio de inflamación, mientras que las prostaglandinas de COX-1 son requeridas como protección de las membranas de la mucosa, inhibir ambas utilizando AINE's clásicos puede llevar a una toxicidad gastrointestinal y genitourinaria. Por lo que, reduciendo los efectos inflamatorios de COX-2 mientras se mantiene el efecto citoprotector de COX-1 es un efecto deseable que se busca con los inhibidores selectivos de COX-2.^{15,19}

El tratamiento con inhibidores de COX-2, específicamente celecoxib, inhibe la proliferación de las células cancerígenas prostáticas PC3, pero no en el estroma celular normal de la próstata. Múltiples estudios indican que la actividad antitumoral del celecoxib es a través de la inhibición de la angiogénesis, inducción de la apoptosis de las células cancerígenas, reducción de la adhesión celular de las células cancerígenas y el impedimento de la proliferación de las células tumorales. También disminuye el dolor oncológico, la destrucción ósea y el crecimiento tumoral. Rofecoxib y celecoxib han sido estudiados para evaluar el rol en la prevención del cáncer de próstata en pacientes con alto grado de riesgo.^{20,21,22,23}

Estudios experimentales y epidemiológicos han demostrado que los AINE's son efectivos en la prevención de los cánceres. La evidencia de estudios en animales apoya el rol de los AINE's en la prevención del cáncer de próstata. Estudios poblacionales han observado una reducción en la incidencia del cáncer de próstata entre los hombres que consumen AINE's.²⁴

En una revisión de 91 estudios epidemiológicos sobre AINE's y cáncer se encontró que existió una disminución exponencial en el riesgo de cáncer con el incremento de consumo de AINE's (aspirina o ibuprofeno) para los cánceres más comunes: colon, mama, pulmón y próstata. Un consumo diario de AINE's reduce el riesgo en 63% para cáncer de colon, 39% mama, 36% pulmón y 39% próstata. Reducciones significativas fueron observadas en esófago (73%), estómago (63%) y cáncer de ovario (47%). Los efectos protectores de los AINE's aparecieron después de 5 años o más de uso y fue mayor conforme el tiempo de consumo. Resultados en cáncer pancreático, vesical y renal fueron inconsistentes. También se encontró protección en melanoma maligno, enfermedad de Hodgkin y leucemia. La sobreexpresión de COX-2 y el incremento de la síntesis de prostaglandinas se correlacionan con carcinogénesis y metástasis en la mayoría de los sitios anatómicos.²⁵

Finalmente, COX-2 es una diana terapéutica anticancerígena. Pero más que una diana, COX-2 es también una señal que apunta al proceso de carcinogénesis. Nuevas terapias serán encontradas explorando estas vías.¹⁹

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de próstata representa un problema de salud pública, lo que deriva una gran morbilidad y mortalidad por encima de los demás tipos de cáncer. El encontrar terapias que prevengan el cáncer, su agresividad o coadyuven en el tratamiento a un bajo costo para disminuir la aparición o el avance de este proceso oncológico es de fundamental importancia. La quimioprevención consiste en la administración de agentes naturales o sintéticos con la finalidad de prevenir la iniciación, inhibir la promoción o retrasar la progresión del tumor. El desarrollo de estrategias de quimioprevención, tendría un gran impacto desde el punto de vista médico y económico. El papel de las prostaglandinas en los procesos inflamatorios y oncológicos ha sido elucidado, por lo que el papel de los AINE's y de los inhibidores de COX-2 entra en escena al ser terapias diana para diversos procesos oncológicos, entre ellos el cáncer de próstata. Se ha observado que las prostaglandinas participan en procesos neoformativos e inflamatorios por lo que los inhibidores de COX-2 jugarían un papel importante en la prevención de dichos procesos neoplásicos como el cáncer de próstata. Existen evidencias que sugieren que las prostaglandinas participan en el desarrollo de varios cánceres. La COX-2 se expresa en elevadas concentraciones en varios tumores entre los que se encuentra el cáncer de próstata. Varios estudios en modelos animales han mostrado la inhibición del cáncer de próstata con la utilización de anti-inflamatorios no esteroideos y con inhibidores selectivos de la COX-2. Por ello, los anti-inflamatorios no esteroideos y los inhibidores selectivos de la COX-2 aparecen como agentes potenciales en la prevención del cáncer de próstata ya que disminuyen la síntesis de prostaglandinas.

JUSTIFICACIÓN

En México, la incidencia es de 27.3 pacientes con cáncer de próstata (CaP) por cada 100,000 hab. De estos fallecen 37 x cada 100,000 pacientes con CaP. El 87.6% de las defunciones se registraron en la población mayor de 65 años.²⁶

La sobreexpresión y presencia persistente de COX-2 han sido ligadas con la promoción de la tumorigénesis, resistencia a la apoptosis y una regulación anormal del ciclo celular.¹⁶ El incremento en la expresión de COX-2 ha sido asociado con tumores de próstata de alto grado. La COX-2 influye en la progresión del cáncer de próstata debido al desarrollo de la neoangiogénesis y un incremento en la resistencia a la apoptosis.¹⁸

El Celecoxib, inhibe la proliferación de las células cancerígenas prostáticas PC3 a través de la inhibición de la angiogénesis, inducción de la apoptosis de las células cancerígenas, reducción de la adhesión

celular de las células cancerígenas y el impedimento de la proliferación de las células tumorales. También disminuye el dolor oncológico, la destrucción ósea y el crecimiento tumoral.^{20,21,22,23}

Por lo anterior, se quiere investigar la prevalencia de cáncer de próstata en los que consumen de forma crónica inhibidores de COX-2, ya que esto sería un gran aliciente para apoyar la quimioprevención en el cáncer de próstata.

OBJETIVO GENERAL:

Determinar si Celecoxib es factor protector para cáncer de próstata.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Reclutar muestra de pacientes.
- Recabar las variables de análisis.
- Codificar las variables en base de datos.
- Realizar análisis estadístico.

HIPÓTESIS

Celecoxib es factor de protección contra de cáncer de próstata.

MATERIAL Y MÉTODOS

El protocolo fue aprobado por el comité de investigación y de ética con número de registro 141.2016. Este protocolo se apegó a los lineamientos de la Ley General de Salud en materia de investigación.

Este trabajo retrospectivo, analítico, transversal, observacional fue realizado en el H.R. Lic. Adolfo López Mateos del Instituto de Seguridad y Servicio Social para los Trabajadores del Estado (ISSSTE).

Se realizó el estudio revisando los expedientes clínicos de 212 pacientes masculinos mayores de 40 años que acudieron a consulta en los servicios de ortopedia y reumatología con más de 1 año de consumo de Celecoxib en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos de la Ciudad de México. Los expedientes se obtuvieron previa obtención de registro del presente protocolo, a través del servicio de archivo del hospital. Se dividieron dos grupos consumidores y no consumidores de Celecoxib de forma crónica tomando como partida de tiempo de consumo mínimo de 1 año.

Se consideró significancia estadística cuando $p < 0.05$. Se realizó la prueba estadística de Kruskal-Wallis y regresión logística. Se utilizó el paquete estadístico infostat v2013.

RESULTADOS

El total de la población estudiada fue de 212 pacientes, de los cuales el 20.28% correspondió al servicio de reumatología y el 79.71% al de traumatología y ortopedia.

La dispersión de la población estudiada por edad de los pacientes consumidores de celecoxib fue mayor entre los 55 y 75 años de edad. (Fig. 5).

La prevalencia del cáncer de próstata fue menor en los extremos de las edades estudiadas.

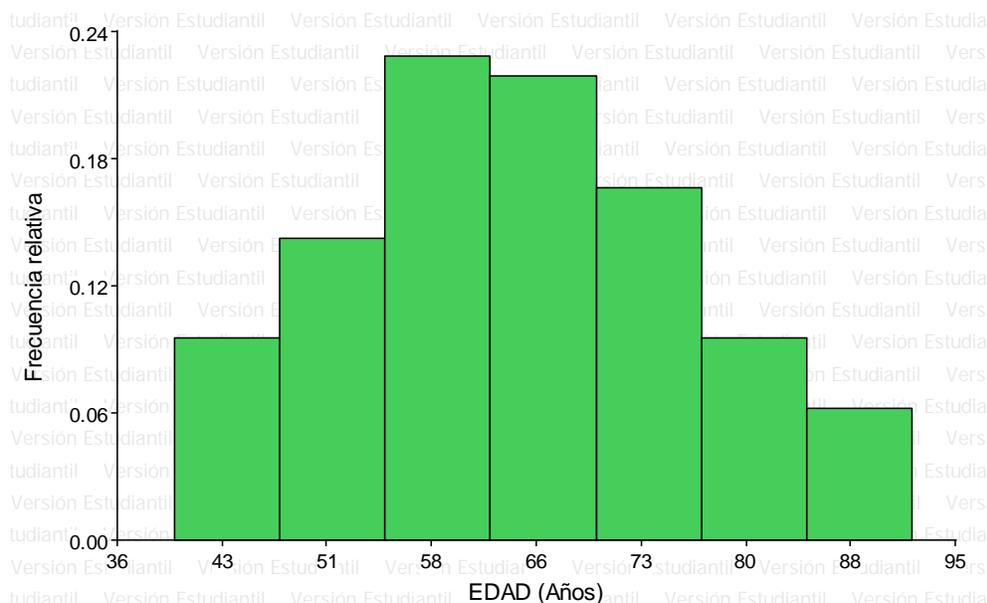


Figura 5. Histograma poblacional de los pacientes que consumieron celecoxib.

El 58.96% (125) de los pacientes se ubicó en el grupo de consumidores de celecoxib combinado con otro fármaco, y en números totales, el 80.6% del total de los pacientes consumen celecoxib. (Tabla 1).

La prevalencia de cáncer de próstata de la población en estudio se reporta de 0.127 (12.73%), con el 85.18% de los casos dentro del grupo de celecoxib con otro medicamento, con rangos de antígeno prostático muy amplios, al igual que los reportados en el resto de los grupos, pero con la media del antígeno en este grupo ligeramente superior (4.46 ng/dl) al valor normal, dependiendo de la literatura que se consulte en cuanto al valor de referencia. (Tabla1).

	CELECOXIB	CELECOXIB + OTRO	OTROS	TOTAL (n)
EDAD (años)	59.12 (45-79)	67.19 (41-92)	57.5 (40- 81)	
CÁNCER POSITIVO	2	23	2	27
CÁNCER NEGATIVO	44	102	39	185
APE (ng/dl)	26.79 (0.56-1000)	4.46 (0.59-35.57)	3.52 (0.56-56)	
TIEMPO DE CONSUMO DEL FÁRMACO(años)	3.54 (2-6)	5.96 (1-12)	6.51(2-15)	
	46	125	41	212

APE: antígeno prostático específico

Tabla 1. Características generales de los pacientes por tratamiento recibido.

El rango de tiempo de consumo de los diferentes fármacos se reportó entre 2 y 15 años, con un promedio de 5.96 años en el grupo de celecoxib con otro fármaco, dentro del cual se reporta la mayor prevalencia de casos de cáncer de próstata.

DIAGNÓSTICO	CELECOXIB	CELECOXIB Y OTROS	OTROS	TOTAL (n:212)
ARTRITIS REUMATOIDE	1	1	23	25
ESPONDILITIS ANQUILOSANTE	0	0	9	9
ARTROSIS VARIAS	10	20	1	31
GONARTROSIS	15	42	0	57
COXARTROSIS	10	24	1	35
FRACTURAS	6	0	0	6
CONDUCTO LUMBAR ESTRECHO	3	27	0	30
ESPONDILOLISTESIS	0	8	0	8
Otras	0	3	8	11

Tabla 2. Patologías más frecuentes por tratamiento recibido.

Las patologías osteoarticulares degenerativas como gonartrosis, coxartrosis y conducto lumbar estrecho, predominaron en el grupo de consumidores de celecoxib con otro fármaco y celecoxib, la mayoría pertenecientes al servicio de traumatología y ortopedia, a diferencia de las patologías inflamatorias y con componentes autoinmunes como artritis reumatoide y espondilitis anquilosante, que se presentan en la población de la consulta de reumatología.

	CELECOXIB (n:8)	CELECOXIB + OTRO (n:17)	OTROS (n:2)	TOTAL (n:27)
EDAD (años)	71.5 (62-80)	76.29 (57-92)	62.5 (57-68)	
GLEASON	6.62(5-8)	6.76 (6-9)	7.5 (6-9)	
INVASIÓN NEURAL	5 (62.5%)	7 (41.17%)	0	12
INVASIÓN VASCULAR	1(12.5%)	2 (11.76%)	1 (50%)	4
TIEMPO DE CONSUMO (años)	4.87 (2-7)	7.76 (4-11)	3.5 (2-5)	

Tabla 3. Características clínicas del grupo de pacientes con cáncer de próstata por tratamiento recibido.

La edad promedio en el grupo de pacientes con cáncer de próstata que consumen celecoxib con otro fármaco, donde se ubica el mayor número de casos, es de 76.29 años con un rango amplio entre los 57 y 92 años de edad. La mayoría de estos pacientes con presentación del cáncer en mayores de 65 años, que se corresponde con la literatura mundial.

De igual manera en este mismo grupo encontramos la escala de Gleason de hasta 9, con el 41.17% de los pacientes con invasión neural y el 11.76% con invasión vascular, los cuales nos hablan de neoplasias prostáticas más agresivas y en estadios más avanzados.

El tiempo de consumo promedio en el grupo de celecoxib con otro fármaco se reporta de 7.76 años, período mayor al de los grupos restantes.

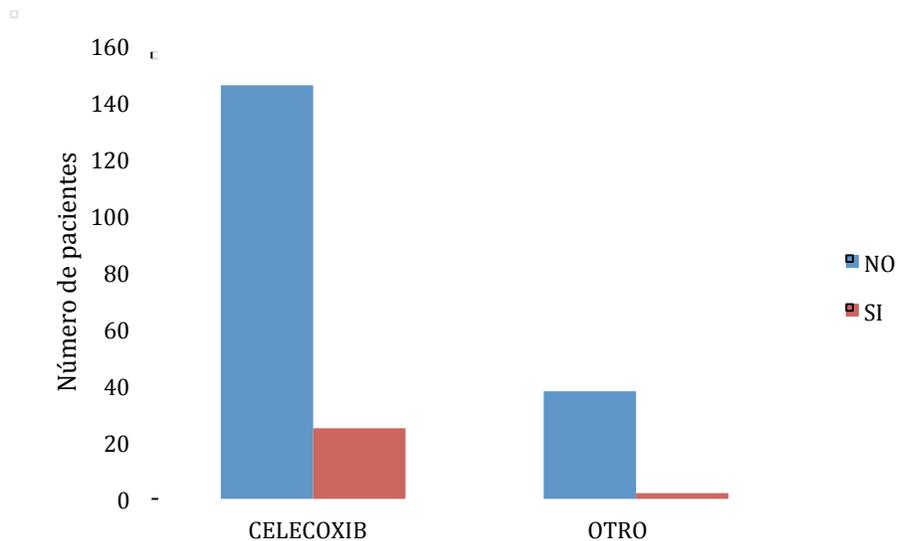


Figura 6. Tratamiento aplicado entre pacientes sanos y con cáncer.

No se observó que el uso del celocoxib disminuya el riesgo de cáncer; es importante mencionar que la muestra no fue homogénea, ya que la proporción entre pacientes con cáncer de próstata y sin cáncer fue de 27 vs 185. (Chi cuadrada $p=0.0719$).

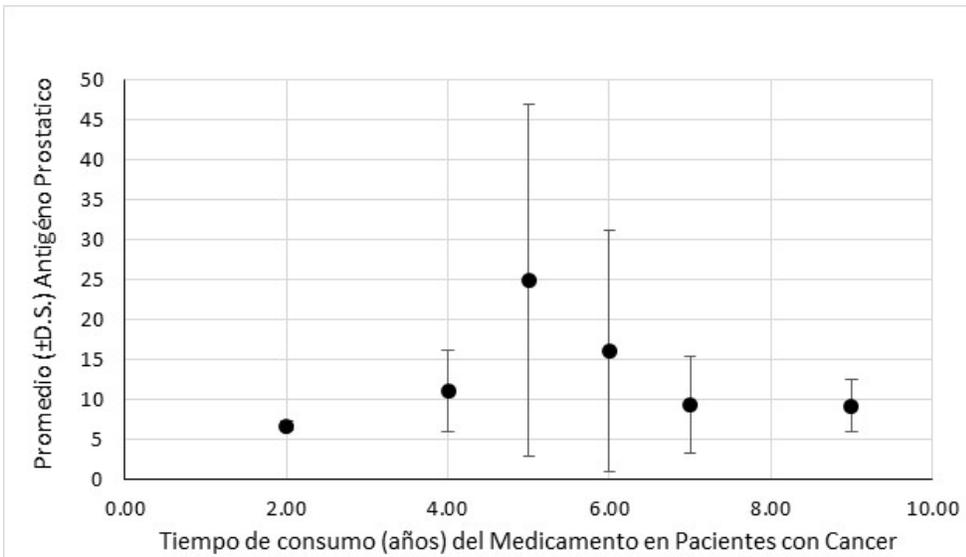


Figura 7. Relación entre antígeno prostático y el tiempo de consumo del fármaco.

No hubo diferencias significativas entre el tiempo de consumo del medicamento y los niveles de antígeno prostático en los pacientes con consumo crónico de celecoxib en este estudio.

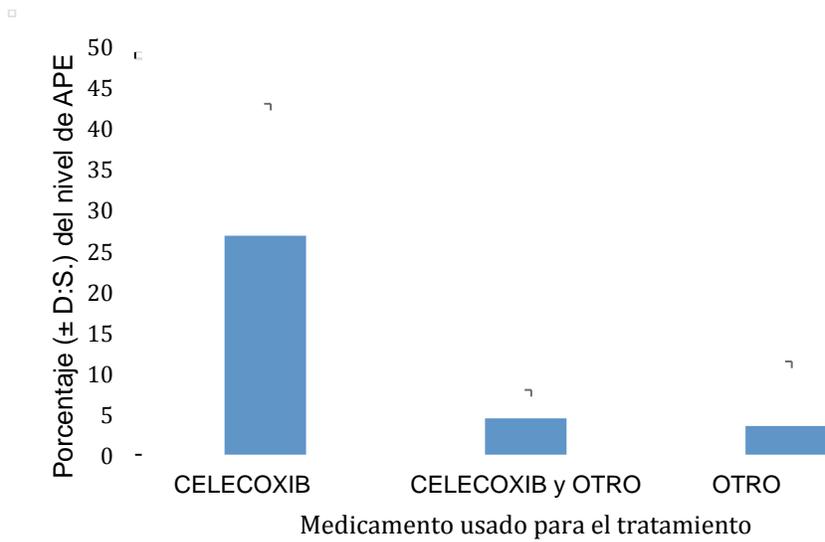


Figura 8. Relación entre el valor del antígeno prostático y el tratamiento recibido.

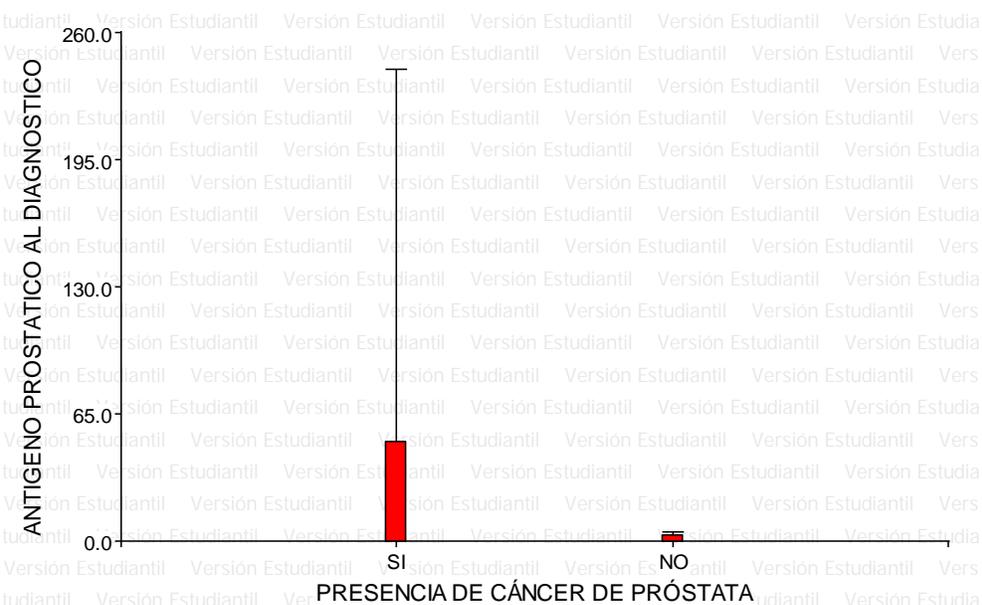


Figura 9. Relación entre los niveles de Antígeno prostático al diagnóstico de cáncer de próstata.

En este estudio se observó que existe una tendencia estadística donde el celecoxib disminuye el riesgo de cáncer de próstata en pacientes con consumo crónico del mismo; la proporción entre pacientes con cáncer de próstata y sin cáncer fue de 27 vs 185. (p=0.0719).

DISCUSIÓN

La sobreexpresión y presencia persistente de COX-2 ha sido ligada con la promoción de la tumorigénesis, resistencia a la apoptosis y una regulación anormal del ciclo celular.

El tratamiento con inhibidores de COX-2, específicamente celecoxib, inhibe la proliferación de las células cancerígenas prostáticas.

Estudios experimentales y epidemiológicos han demostrado que los AINES son efectivos en la prevención de los cánceres. La evidencia de estudios en animales apoya el rol de los AINES en la prevención del cáncer de próstata. Estudios poblacionales han observado una reducción en la incidencia del cáncer de próstata entre los hombres que consumen AINES.

Se ha encontrado que existe una disminución exponencial en el riesgo de cáncer con el incremento de consumo de AINE´s (aspirina o ibuprofeno) para los cánceres más comunes: colon, mama, pulmón y próstata. Un consumo diario de AINE´s reduce el riesgo en 63% para cáncer de colon, 39% mama, 36% pulmón y 39% próstata.

La sobreexpresión de COX-2 y el incremento de la síntesis de prostaglandinas se correlacionan con carcinogénesis y metástasis en la mayoría de los sitios anatómicos.

En este estudio, en el cual se evaluó el uso crónico del inhibidor selectivo de COX-2 del Celecoxib, no se encontró que en los pacientes que consumían de forma crónica dicho medicamento, hubiera menor proporción de cáncer de próstata en comparación con aquellos que tenían menos tiempo consumiéndolo

o que no lo consumían.

A pesar de que no se demostró la hipótesis planteada, con estos resultados, no podría descartar que exista un factor “protector” contra el cáncer de próstata con el uso de celecoxib y el resto de los inhibidores de COX-2, ya que se requiere realizar un nuevo estudio con muestras más homogéneas y un diseño prospectivo a largo plazo, y por que no, un ensayo clínico con muestras de tejido que permitan la medición directa de prostaglandinas, y con pacientes que no hayan iniciado tratamiento con estos fármacos.

Cabe mencionar que no tenemos control de otras variables, como el uso combinado de celecoxib con AINE´s, o con terapias inmunológicas, como en el caso de los pacientes con patologías reumatológicas.

Además los casos de pacientes con cáncer por arriba de los 80 años, son hasta cierto punto esperados de acuerdo a los reportes en la literatura que mencionan que en autopsias en hombres por arriba de septima década de la vida habrá más del 75% de probabilidades de encontrar cáncer de próstata.

Se ha observado que existe una menor prevalencia de cáncer de próstata en pacientes con consumo crónico de celecoxib el cual es un inhibidor de COX-2, por lo que este medicamento podría bien fungir como terapia de quimioprevención para este padecimiento que se ha convertido en un problema de salud pública.

CONCLUSIONES

En pacientes con cáncer de próstata, el uso del celecoxib no modifica los niveles de antígeno prostático.

El uso crónico del celecoxib en este estudio no demostró que disminuya el riesgo de cáncer de próstata.

Se observó que existe una tendencia a la protección del cáncer de próstata en paciente que consumen celecoxib, sin embargo no obtuvimos una p significativa.

Se requieren estudios prospectivos con seguimiento a largo plazo para demostrar que este fármaco tiene un efecto de quimioprevención.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hanahan, D, Weinberg, R. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70
2. Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Próstata en un Segundo y tercer Nivel de Atención. México: Secretaría de Salud; 2009
3. Arcangeli S, Pinzi V, Arcangeli G. Epidemiology of prostate cancer and treatment remarks. *World J Radiol* 2012; 4:241-246.
4. Heidenreich A, Bastian P, Bellmunt J et al. Guidelines on Prostate Cancer. EAU 2014., Guideline for the management of clinically localized prostate cancer. AUA 2007.
5. Mohler J, Robert R, Boston B. Prostate cancer. *JNCCN* 2010; 8: 161-201.
6. INEGI 2014. "Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer" "Datos nacionales".
7. Delongchamps N, Singh A, Haas. The role of prevalence in the diagnosis of prostate cancer. *Cancer Control* 2006; 13: 158-168
8. Egevad L, Mazzucchelli R, Montironi R. Implications of the international society of urological pathology modified Gleason grading system. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 426-434
9. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice guidelines in oncology: prostate cancer. Guías NCCN 2014
10. Gutiérrez J, Rivera J, Shama T, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados nacionales. Instituto Nacional de Salud Pública 2012
11. Guía de práctica clínica sobre tratamiento de cáncer de próstata. España: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008
12. Morita I. Distinct functions of COX-1 and COX-2. *Prostag Oth Lipid M* 2002; 68: 165-175
13. Ristimaki, A. Cyclooxygenase 2: from inflammation to carcinogenesis. *Novartis Found Symp.* 2004; 256:215-21
14. Mitchell J, Larkin S, Williams T. Cyclooxygenase-2: Regulation and relevance in inflammation. *Biochem Pharmacol* 1995; 50: 1535,1542.
15. Badawi A. The role of prostaglandin synthesis in prostate cancer. *BJU Int* 2000; 85: 451-462

16. Kirschenbaum A, Xin-Hua L, Yao S et al. The role of cyclooxygenase-2 in prostate cancer. *Urology* 2001; 58: 127-131
17. Hussain T, Gupta S, Mukhtar H. Cyclooxygenase-2 and prostate carcinogenesis. *Cancer Lett* 2003; 191: 125-135
18. Edwards J, Mukherjee R, Munro A et al. HER2 and COX2 expression in human prostate cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40: 50–55
19. Méric J, Rottey S, Olausson K et al. Cyclooxygenase-2 as a target for anticancer drug development *Crit. Rev. Oncol. Hematol* 2006; 59: 51–64
20. Bieniek J, Childress C, Swatski D, et al. COX-2 inhibitors Arrest Prostate Cancer Cell Cycle Progression by Down-Regulation of Kinetochore/Centromere Proteins. *The Prostate* 2014; 74: 999-1011
21. Chinthalapally V, Reddy B. NSAIDs and Chemoprevention. *Curr. Cancer Drug Targets* 2004; 4:29-42
22. Xiao, X. COX-2 inhibitors in cancer treatment and prevention, a recent development. *AntiCancer Drugs* 2002; 13:127-137
23. Kamijo T, Sato T, Nagatomi Y. Induction of apoptosis by cyclooxygenase-2 inhibitors in prostate cancer cell lines. *Int J Urol* 2001; 8:35–39
24. Misra U, Vincent S. Evidence for a Pro-Proliferative Feedback Loop in Prostate Cancer: The Role of Epac1 and COX-2-Dependent Pathways. *PLoS ONE* 2013; 4:1-11
25. Harris R, Beebe-Donk J, Doss H et al. Aspirin, ibuprofen, and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: A critical review of non-selective COX-2 blockade. *Int J Biol Sci* 2007; 5: 328–334.
26. International Agency for Research. World Health Organization. GLOBOCAN 2012. En: <http://globocan.irc.fr>