

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

ESCUELA DE FARMACIA

**ANÁLISIS DEL EFECTO FARMACOLÓGICO
ANTITUMORAL QUE PRESENTAN LOS
INHIBIDORES ESPECÍFICOS DE
CICLOOXIGENASA-2**

HELLEN MARIELA BENAVIDES ARCE

TUTORA: MELISSA MARTÍNEZ DOMÍNGUEZ

SAN JOSE, COSTA RICA

DICIEMBRE, 2019

Tabla de contenido

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	13
Planteamiento del Problema	13
Objetivos.....	15
Objetivo general.	15
Objetivos específicos.....	15
Justificación	15
Proyecciones	18
Antecedentes.....	18
Antecedentes históricos.....	18
Antecedentes internacionales.	20
Antecedentes nacionales.	27
CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL	28
Farmacia Hospitalaria.....	28
Definición.....	28
El rol del profesional farmacéutico en farmacia hospitalaria.	30
Papel del farmacéutico especialista en el área de Oncología.	31
Cáncer	33
Etiología del cáncer.....	35
Fisiopatología.....	36
Inestabilidad genómica y de mutaciones.....	38
Inflamación tumorigénica.	38
Epidemiología del cáncer.....	39
Mortalidad.....	39
Incidencia.....	41
Características de las células cancerosas.....	41
Cambios en el citoesqueleto:	41

Adhesión/Movilidad celular:	42
Cambios nucleares:	42
Producción de las enzimas:	42
Factores de riesgo.....	42
Herencia.....	43
Sustancias químicas.....	44
Obesidad.....	45
Radiaciones.....	45
Infecciones o virus.....	46
Inflamación y el cáncer.....	47
Ciclooxigenasas	50
Ácido araquidónico y sus derivados.....	50
Ruta de las ciclooxigenasas.....	51
Clasificación de las ciclooxigenasas.....	52
COX-1.....	52
COX-2.....	53
COX-3.....	53
Diferencias entre la COX-1 Y COX-2.....	54
Inhibidores específicos de ciclooxigenasa-2.....	56
Relación de la ciclooxigenasa-2 y el cáncer.....	58
Mecanismos de acción anticarcinogénica de los inhibidores de ciclooxigenasa-2.....	61
Efectos antiproliferativo y proapoptótico.....	61
Efecto antimetastásico.....	62
Inhibición de la angiogénesis.....	63
Papel de los fibroblastos.....	65
Inhibición de los macrófagos.....	66
Efecto inmunomodulador.....	67

Inhibición de la evasión inmune.....	68
Relación de los receptores de prostaglandina tipo E ₂ (PGE ₂) con la supresión de la inmunidad innata y adaptativa.....	71
Acción de la ciclooxigenasa-2 en los tres tipos de cáncer más relevantes	73
COX-2 y el cáncer de mama.	74
Apoptosis	76
Proliferación:	76
Angiogénesis:	76
Inmunosupresión:	77
Producción de mutágenos:	77
Asociación entre COX-2 y la aromatasa P450	77
COX-2 y el cáncer colorrectal.....	78
COX-2 y el cáncer de pulmón.....	80
Acción de la ciclooxigenasa-2 en otros tipos de cáncer.	82
Cáncer de hueso	82
Cáncer de ovario	83
Cáncer de estómago	84
Cáncer tiroideo papilar	86
Cáncer de próstata.....	88
Terapia antitumoral con inhibidores específicos de COX-2.....	89
Inhibidores de la COX-2 en la terapia contra el cáncer.....	89
Inhibidores específicos de COX-2 utilizados en las neoplasias digestivas.	91
Inhibidores específicos de COX-2 utilizados en el cáncer de mama.	92
Inhibidores específicos de COX-2 en combinación con tratamientos convencionales.....	94
Inhibidores específicos de COX-2 en combinación con la radioterapia.	94
Inhibidores específicos de COX-2 en combinación con la quimioterapia.	95
Inhibidores específicos de la COX-2 en combinación con terapia fotodinámica.....	97

Inhibición de la COX-2 por medio de compuestos naturales.....	99
La bromelina:	99
La curcumina:	99
La cumarina:	100
El sulforafano:	100
El galato de epigallocatequina:	100
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO.....	101
Enfoque de la investigación.....	101
Diseño de la investigación	101
Criterios de inclusión y exclusión.....	102
Fuentes de información.....	103
Categoría de análisis	112
Categoría de análisis 1.....	112
Categoría de análisis 2.....	112
Categoría de análisis 3.....	113
CAPÍTULO IV: ANALÍISIS DE LOS RESULTADOS	114
Eficacia y seguridad que presentan los inhibidores específicos de COX-2, en combinación con tratamientos convencionales para la terapia farmacológica antitumoral	114
Principales beneficios que tienen los inhibidores específicos de ciclooxigenasa-2 en la terapia antitumoral, con el fin de establecer la utilidad que estos fármacos presentan en el cáncer	123
Efectos secundarios más relevantes que presentan los inhibidores específicos de ciclooxigenasa-2 en la terapia antitumoral, con el fin de destacar si son seguros para ser utilizados en el tratamiento del cáncer	132
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	136
Conclusiones.....	136

Recomendaciones 138

REFERENCIAS 139

Figuras

Figura 1. Proceso de cuidado del paciente por parte del farmacéutico especialista.....	32
Figura 2. Características generales que tienen los diferentes tipos de cáncer	35
Figura 3. La inflamación en diferentes etapas de la carcinogénesis.....	49
Figura 4. Derivados que se generan por acción enzimática a partir del ácido araquidónico	52
Figura 5. Estructura de los aminoácidos isoleucina y valina.....	55
Figura 6. Órganos que presentan una sobreexpresión de COX-2 frente a lesiones malignas	60
Figura 7. Efectos protumorigénicos de la expresión de la COX-2 y la producción de PGE2	61
Figura 8. Cómo se realiza el proceso de metástasis en el organismo.....	63
Figura 9. Propiedades inmunomoduladoras que presentan las células madres mesénquimales.	70
Figura 10. Efectos en el organismo de una sobreexpresión de ciclooxigenasa-2	73
Figura 11. Papel de la ciclooxigenasa-2 y de las prostaglandinas E ₂ en la inducción del cáncer de pulmón.....	81
Figura 12. Modelo propuesto en las líneas celulares de cáncer de ovario	84
Figura 13. Molécula del celecoxib, principal inhibidor específico de ciclooxigenasa-2 utilizado en terapias antitumorales	90
Figura 14. Porcentajes de inhibición tumoral en ratones tratados con diferentes fármacos	116
Figura 15. Porcentajes de inhibición en el crecimiento de xenoinjertos de osteosarcoma en ratones desnudos tratados con terapia convencional vs. terapia combinada con celecoxib.....	118
Figura 16. Aumento que se genera en la tasa de respuesta global y en el beneficio clínico cuando se utiliza una terapia combinada en comparación con una terapia convencional..	119
Figura 17. Comparación entre el grupo control versus el celecoxib, para la disminución de la densidad microvascular en el pulmón cuando existen células multirresistentes	124
Figura 18. Comparación en la cantidad de apoptosis en los diferentes campos evaluados	125

Figura 19. Reducción en la recurrencia del adenoma cuando existe una mediana exposición al celecoxib 127

Tablas

Tabla 1. Mortalidad de cáncer según su localización socioeconómica.....	40
Tabla 2. Compuestos químicos y sus mecanismos que afectan la estabilidad del genoma	44
Tabla 3. Algunos microorganismos relacionados con tumores malignos.....	46
Tabla 4. Fuentes de información de la recopilación de artículos.....	103
Tabla 5. Comparación entre los artículos utilizados para los resultados y discusión del primer objetivo general.....	120
Tabla 6. Comparación entre los artículos científicos utilizados para los resultados y discusión del segundo objetivo específico, donde se exponen los principales beneficios de los inhibidores específicos de COX-2 en la terapia antitumoral.....	129
Tabla 7. Comparación entre los artículos científicos utilizados para los resultados y discusión del tercer objetivo específico, donde se exponen las principales reacciones del celecoxib en la terapia antitumoral	134

Agradecimientos

Primeramente, darle infinitas gracias a Dios, por permitirme concluir esta etapa tan importante en mi vida, por darme siempre la capacidad, fuerza y determinación necesaria durante todos estos años, por plantar en mi corazón este sueño tan grande y estar presente en cada día de mi vida, mostrándome que soy capaz de lograr todo lo que me proponga.

A mis padres, Reiner Benavides y Georgett Arce, por ser mi apoyo incondicional durante este proceso, por creer en mí y darme siempre esa palabra de confianza que necesité en muchos momentos. Gracias por inculcarme este deseo de lucha y superación constante, por acoger este sueño, mío y de ustedes, y desearlo tanto como yo lo hago. Nunca serán suficientes las palabras para agradecer todos los esfuerzos y sacrificios durante estos años, porque a pesar de la distancia no han soltado mi mano ni un solo día.

A mi hermano, por ser parte fundamental de este proceso tan lindo y enriquecedor para mí vida, por ser un hermano presente y amoroso desde que nací hasta el día de hoy. Gracias por apoyarme siempre de una manera incondicional con todo lo que necesité, y sentirte tan orgulloso de mí; eso me motiva a ser una mejor persona diariamente.

A mis abuelos maternos, porque han sido pilar fundamental en mi carrera profesional y en mi vida, por siempre desearme lo mejor, apoyarme, creer en mí y, principalmente, darme siempre este amor incondicional que motiva a cualquier ser humano a cumplir sus sueños.

A mi novio Ronny José, porque llegó a mi vida justo en el momento donde más necesitaba un compañero y un amigo, quien me impulsara a ser siempre mi mejor versión, por enseñarme el poder que puedo tener cuando creo en mí, y todo lo que se puede conseguir cuando le pones empeño, amor y dedicación a un proyecto. Además, por ser uno de mis principales ejemplos de perseverancia y superación.

A mi tutora Melissa Martínez, por brindarme la oportunidad de trabajar con ella en este proyecto de graduación, por todos sus conocimientos aportados, cada consejo y palabra de aliento durante estos meses que me han guiado y retroalimentado, por su paciencia, amor y dedicación en esta hermosa carrera.

Dedicatoria

Quiero dedicarle este gran logro a mi mamá, la cual ha sido mi pilar y mi fuerza durante todos estos años de estudio; gracias por no dejarme sola ni un minuto, por cada sacrificio, por cada esfuerzo, por cada palabra que me ha dado la valentía de continuar.

El amor diario que me das todo lo puede y me ha inspirado a cumplir todos mis sueños; lo hicimos juntas.

Pensamiento

“El éxito es la suma de pequeños esfuerzos repetidos día tras día”.

Robert Collier

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del Problema

El cáncer es un proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células que puede desarrollarse en cualquier parte del organismo. El tumor suele invadir el tejido circundante y llegar a producir una metástasis en diferentes partes del cuerpo, logrando, así, expandirse rápidamente. Un alto porcentaje de los tipos de cáncer que se detectan en una fase temprana se pueden tratar mediante cirugía, radioterapia o bien quimioterapia, pero no se asegura la efectividad total en el tratamiento. (OMS, 2018)

Esta enfermedad es una de las causas principales de mortalidad a nivel mundial. La Organización Mundial de la salud (OMS) informó que la incidencia de nuevos casos por año en la década del 2000 es de 7,5 millones, y pronostica que para el 2020 la incidencia aumentará un 50%. En el 2017 ocasionó la muerte de 8,8 millones de habitantes; cada 6 defunciones se deben a esta enfermedad. En Costa Rica es la segunda causa de muerte, superado solo por los eventos cardiovasculares. La distribución geográfica para distintos casos o tipos de cáncer no es homogénea; sin embargo, los que tienen mayor incidencia de muertes a nivel mundial son el cáncer de pulmón, estómago, seno, próstata, cérvix, hepático y colon. (OMS, 2018).

Por otro lado, la ciclooxigenasa-2 (COX-2) es una isoenzima, la cual es principalmente inducida; esta se ve aumentada en el cuerpo humano por muchos procesos patológicos y en respuesta a diversos procesos inflamatorios; está directamente asociada a angiogénesis, la invasión tisular de tumores y resistencia a la apoptosis. Un aumento en las concentraciones de COX-2 puede promover la carcinogénesis; esto sucede por la inhibición de la proliferación de los linfocitos B y T, los cuales son encargados de disminuir y radicar la actividad antineoplásica en el organismo. (Liu, Qu y Yan, 2015).

La sobreexpresión de COX-2 se encuentra directamente relacionada con tumores mamarios, pulmonares, colorrectales, gástricos y cerebrales. Los tumores malignos tienen una alta capacidad de producir angiogénesis. La vascularización que presentan los nuevos tumores formados es de gran importancia tanto para el crecimiento como para la diseminación metastásica. La terapia con inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2 busca

tratar de disminuir la neovascularización, evitando así la progresión e invasión tumoral. (Roa, Cartín, Muñoz, Rosas y Lemus, 2016).

Según Rosas, Roa, Sinning, Fuenzalida y Lemus (2013), mencionan, en su artículo, la relación directa que existe entre el celecoxib y la actividad antitumoral que presenta este fármaco en un modelo de tumor TA3 multirresistente a drogas antineoplásicas, como metotrexato y un citostático ampliamente utilizado en tratamientos carcinogénicos. En este estudio se vio la necesidad de buscar un nuevo fármaco, con propiedades antitumorales, que pudieran actuar sobre esta línea como células multirresistentes, y se utilizó el celecoxib, el cual redujo considerablemente la invasión y proliferación tumoral en el hígado, mientras que en algunas áreas del carcinoma mamario aplásico se observa la presencia de necrosis y cuerpos apoptóticos.

A pesar de los beneficios que presentan las terapias antineoplásicas que ayudan a disminuir los factores de crecimiento epidérmico/vascular en el cáncer de colon metastásico, se observa que muchos pacientes tratados responden positivamente al tratamiento inicial, pero al tiempo de este muestran un retroceso o estancamiento, por lo cual se da una progresión nuevamente de la enfermedad. Se necesitan nuevas estrategias farmacológicas que ayuden a aumentar la eficacia y seguridad en la terapia oncológica. (Valverde, 2016).

Ante lo planteado anteriormente, se realizará una revisión bibliográfica sobre los principales efectos antitumorales que presentan los inhibidores específicos de ciclooxigenasa-2, cuáles son sus vías de acción y la efectividad en conjunto con otros tratamientos antineoplásicos frente a diferentes tipos de cáncer expuestos en la literatura. Con esto claro, se puede plantear la siguiente interrogante: ¿Cuál es el nivel de efectividad que presentan los inhibidores específicos de ciclooxigenasa-2 en terapia antitumoral?

Objetivos

Objetivo general.

Analizar la efectividad antitumoral que presentan los inhibidores específicos de ciclooxigenasa-2, con el fin de tomar en cuenta nuevas terapias alternativas para el tratamiento del cáncer.

Objetivos específicos.

- Comparar la eficacia y seguridad que presentan los inhibidores específicos de COX-2 en combinación con tratamientos convencionales para la terapia farmacológica antitumoral, con el fin de demostrar un nuevo uso.
- Identificar los principales beneficios que tienen los inhibidores específicos de ciclooxigenasa-2 en terapia antitumoral, con el fin de establecer la utilidad que estos fármacos presentan en el cáncer.
- Determinar cuáles son los efectos secundarios más relevantes que presentan los inhibidores específicos de ciclooxigenasa-2 en la terapia antitumoral, esto con el fin de destacar si son seguros para ser utilizados en el tratamiento del cáncer.

Justificación

Uno de los principales tratamientos que tiene la enfermedad de cáncer es la quimioterapia, además de todas sus divisiones, que logran penetrar el organismo de una manera sistémica, logrando, así, combatir tumores primarios, como también evitar o enlentecer el proceso de metástasis celular. Esto es importante en la actualidad, ya que, al conocer la problemática, a nivel de salud pública, que genera el cáncer a nivel mundial, se deben mejorar tanto las terapias como las formulaciones farmacéuticas, para que exista una mejor eficacia en la distribución de los principios activos en los tejidos que se encuentran parcial o completamente invadidos por células cancerígenas; con esto maximizar la eficacia del tratamiento y disminuir los efectos adversos presentes. (Altemir, 2013).

En la quimiopreención se logra impedir un proceso carcinogénico, desde el inicio de la enfermedad hasta la etapa donde el cáncer es detectable por medios clínicos; en este

proceso existe un rango de varios años, en el cual se puede tomar medidas quimiopreventivas. Actualmente, por medio de la investigación, se ha facilitado una lista creciente de sustancias con propiedades antitumorales como lo son: inhibidores de la síntesis de poliaminas, retinoides y en especial inhibidores específicos de COX-2; este último presenta un mayor efecto positivo en la inhibición de la proliferación celular y la estimulación a la apoptosis en procesos carcinogénicos. (Casto, 2010).

Por lo mencionado anteriormente, se han buscado nuevas terapias a través del tiempo que logren mejorar los medicamentos antineoplásicos y sus respectivos mecanismos de acción; una de las opciones innovadoras que se encuentra en investigación es la de los inhibidores específicos de ciclooxigenasa-2, los cuales presentan un papel fundamental en el desarrollo del tejido metaplásico y displásico, así como también en el desarrollo y progresión del cáncer, ya que esta enzima tiene una participación esencial en la regulación de la proliferación, transformación celular, capacidad de crecimiento e invasión en las células tumorales. (Padrón y Becerra, 2019).

Según Valverde, A. (2016), actualmente se han presentado en resultados positivos con respecto a este tipo de terapias innovadoras en las células tumorales del colon, ya que impide la transición del adenoma al carcinoma, durante la invasión y metástasis celular. Muchos estudios realizados muestran que el uso continuo a bajas dosis del inhibidor específico de ciclooxigenasa-2 “celecoxib” disminuye, de un 30% a un 70%, la incidencia del cáncer colorrectal; en este tipo de investigaciones se permite ampliar las terapias farmacológicas antitumorales actuales, ofreciendo más beneficios que las terapias unitarias tradicionales; por esta razón este fármaco es uno de los utilizados en la quimiopreención de este cáncer en específico.

Si se logran desarrollar más estudios en diferentes fases de investigación, se podría, en un lapso de tiempo, implementar nuevas terapias antitumorales para distintos tipos de cáncer, ya que muchas veces estos son resistentes a los tratamientos convencionales; los inhibidores específicos de COX-2 muestran una sinergia importante en tumores resistentes a la quimioterapia, aportando, así, características como inhibición de la proliferación y promoción de la apoptosis, que lo hacen un buen candidato para el uso conjunto con antineoplásicos como el tegafur, gimeracilo, oteracilo potásico, beneficiando

principalmente a los pacientes con estas patologías, los cuales muchas veces abandonan o tienen muy poca adherencia al tratamiento, por falta de resultados positivos y la gran cantidad de efectos adversos que conllevan las terapias tradicionales. (Meng et al., 2014).

Por otra parte, en pacientes que presentan enfermedades crónicas en el hígado, y se someten a pruebas experimentales con terapias de inhibidores específicos de COX-2, se observa que estos reducen la incidencia, en un 50%, de desarrollar un hepatocarcinoma; es claro que el desarrollo de estas investigaciones no es sencillo, por la complejidad y también por la gran cantidad de mecanismos de acción que presenta esta patología; por esta razón aún no existe la indicación específica de estos fármacos para ser utilizados como antitumorales. (Jiménez, et al., 2017).

Una futura posible aplicación, de los inhibidores específicos de ciclooxigenasa-2, es el tratamiento y detección del cáncer. Como se mencionó anteriormente, COX-2 se encuentra aumentada en un tumor maligno, por lo que si se identifica un ligando COX-2 acumulado en un tejido tumoral específico, se podría utilizar como un agente diagnóstico del cáncer y, de esta manera, utilizar ligandos dirigidos por COX-2 para el desarrollo de agentes anticancerígenos. Los beneficios que presentan los inhibidores específicos COX-2 en los seres humanos después del diagnóstico de tumores metastásicos hacen que surja la necesidad de investigación y desarrollo de nuevas terapias coadyuvantes en estas patologías. (García, 2017).

Con este trabajo de investigación se pretende analizar y recopilar información suficiente sobre la actividad antitumoral que presentan los inhibidores específicos de ciclooxigenasa-2, sus principales ventajas y su efectividad ante la terapia conjunta con antineoplásicos tradicionales. Así mismo, resaltar la importancia de la constante investigación e innovación en el campo farmacéutico ante este tipo de enfermedades, ya que necesitan tratarse de una mejor manera, disminuyendo la gran cantidad de efectos secundarios, con la finalidad de obtener un tratamiento más efectivo y una mejor calidad de vida para el paciente.

Proyecciones

- Se procura establecer la efectividad que presentan los inhibidores específicos de ciclooxigenasa-2 en la terapia antitumoral.
- Se pretende evidenciar nuevas alternativas farmacológicas en el tratamiento del cáncer, o como un coadyuvante en la terapia con antineoplásicos.
- Se desea realizar un aporte de conocimiento a los profesionales de salud sobre las nuevas investigaciones con respecto al tratamiento del cáncer.

Antecedentes

Antecedentes históricos.

En 1971, el investigador John Vane sugirió que el mecanismo de acción más parecido a la aspirina era la inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas, las cuales tienen como función la homeostasis de distintos órganos como el dolor, la inflamación y el desarrollo de neoplasias; esta síntesis de prostaglandinas se da específicamente por la oxidación del ácido araquidónico. En los primeros estudios se logró evidenciar que la actividad de la COX se logra incrementar en las células activadas, y que esta actividad no es totalmente inhibida por los corticosteroides, lo que llevó al descubrimiento de dos isoformas específicas COX-1 Y COX-2, homólogas en un 90% y, aunque ambas tienen una afinidad similar por el ácido araquidónico, presentan diferente afinidad por el sustrato. (García y Gómez, 2012).

El descubrimiento de los inhibidores de ciclooxigenasa-2, conocidos popularmente como COX-2, se da en 1992, y este nace a través de una hipótesis, la cual menciona que las prostaglandinas de tipo PGE2 Y PG12 son resultado de la expresión constitutiva de COX-1, y las prostaglandinas que median la inflamación son producidas por la isoforma COX-2. El aumento de esta enzima se da por medio de la inflamación, y puede causar diversos problemas endógenos, como aumento de citoquinas, endotoxinas y factores de crecimiento. Es hasta 1999 que salen al mercado el celecoxib y rofecoxib, los primeros inhibidores

específicos de ciclooxigenasa-2, y con ellos hay menos efectos secundarios comparados con los antiinflamatorios no esteroideos tradicionales. (Espinoza y Soto, 2015).

Por otra parte, debido a la ausencia de ciclooxigenasa-2 en el tracto gastrointestinal, y su gran expresión en los tejidos que se encuentran inflamados o adoloridos, después de su lanzamiento al mercado, alrededor del 2000, se comienzan a utilizar los inhibidores de COX-2 como terapia sustituta a los AINEs no selectivos, con el fin de minimizar la toxicidad gastrointestinal, sin tomar en cuenta que estos fármacos no tienen propiedades antitrombóticas, exponiendo, así, efectos secundarios muy marcados a nivel cardiovascular, como la propensión a la trombosis por la desviación del balance protrombótico/antitrombótico en la superficie endotelial, además de la pérdida del efecto protector de la regulación superior de la COX-2 en la isquemia miocárdica y en el infarto del miocardio, cuando se da un uso continuo este tipo de fármacos. (Batlouni, 2010).

El ensayo clínico llamado “VIGOR” realizado en los años 2000-2001, comparó el rofecoxib con el naproxeno en más de 8.000 mil pacientes, dando como resultado que con una dosis máxima de este inhibidor de COX-2, la cual corresponde a 50 mg, sí se disminuyen las complicaciones gastrointestinales, pero aumenta 5 veces la posibilidad de un evento cardiovascular. El laboratorio MSD ignoró estos resultados, ya que se encontraban como los líderes de ventas, superando al celecoxib. Tras diversos estudios donde indicaban su potencial riesgo y constantes demandas al laboratorio, el 30 de septiembre del 2004, la estadounidense Merck & Co. retiró de una manera voluntaria el rofecoxib, al confirmar que el tratamiento con este fármaco aumentaba el riesgo a infartos al miocardio e ictus. (Cañas y Orchuela, 2004).

A finales de los años 80, un conjunto de estudios clínicos logró demostrar que algunos tipos AINEs, como la aspirina y el sulindaco, lograban reducir la mortalidad por cáncer colorrectal, pero años después, con la salida de los inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2 al mercado, se evidenció una acción anticancerígena más fuerte que los antiinflamatorios no esteroideos convencionales. Por otra parte, Tsujii y Cols., en 1998, encontraron que las prostaglandinas sintetizadas por ciclooxigenasa-2 logran controlar la producción de factores angiogénicos, que logra inducir a la formación de nuevos vasos

sanguíneos en las células cancerosas del colon, provocando, así, el crecimiento del tumor. (Quiñonez et al., 2009).

Según Ralph, Nozuhur, Moreno, Rodríguez y Pritchard (2018), en el 2004, específicamente el celecoxib fue el primero en obtener la aprobación para el tratamiento y reducción de poliposis adenomatosa familiar, por parte de la administración federal de fármacos en los Estados Unidos, ya que este fármaco trabaja como un agente quimiopreventivo, reduciendo hasta un 30% la formación de pólipos e impidiendo la progresión a desarrollar cáncer colorrectal avanzado. Desde entonces los inhibidores específicos de ciclooxigenasa-2 han sido punto de estudio por su actividad antitumoral y quimiopreventiva.

Antecedentes internacionales.

Según Roa, Cartín, M., Muñoz, Rosas y Lemus (2016), en un artículo publicado con el nombre de “Celecoxib/PLGA Suprime Angiogénesis y Metástasis Pulmonar de un Cáncer Mamario Murino Experimental”, buscaban analizar el patrón de metástasis pulmonar y angiogénesis, por medio de una investigación *in vivo*, donde se inducía a 18 ratones a un tumor experimental con células TA3-MTX-R; se trataron con celecoxib 200mg en administración intramuscular y celecoxib/ PLGA en microencapsulación. El estudio reveló que tanto el celecoxib como PLGA en combinación con el celecoxib, logran reducir la angiogénesis y la invasión tumoral en el pulmón, siendo este un candidato en gran potencia para la terapia antitumoral.

En el *Cancer Cell International* fue publicado un artículo, en el 2015, por Liu, Qu y Yan, llamado “La ciclooxigenasa-2 promueve el crecimiento del tumor y suprime la actividad del tumor”; ellos investigaron la relación directa que existe entre el aumento de ciclooxigenasa-2 y el cáncer, todo esto mediante una revisión y recopilación de información. Se determinó que una sobreexpresión de COX-2 en el cuerpo humano promueve la angiogénesis, la invasión tisular de tumores, la resistencia a la apoptosis y la quimioterapia, concluyendo, así, que con el beneficio que pueden presentar los inhibidores de ciclooxigenasa-2 en la terapia citotóxica estándar, disminuye la evasión inmune del tumor.

“Efecto del celecoxib en una variante multirresistente del tumor TA3. Una descripción histológica” es un artículo científico realizado en Chile por Rosas, Roa, Sinning, Fuenzalida y Lemus, publicado en el 2013, el cual, por medio de un estudio *in vivo*, observó el efecto del celecoxib en el tejido de un tumor multirresistente; para esto se inocularon las células tumorales de TA3 en 18 ratones, divididos en 3 grupos: ratones sanos, inoculados con células TA3, e inoculados con células TA3 más el tratamiento de celecoxib. Se observó que el celecoxib logra reducir considerablemente la invasión tumoral presente en el hígado; algunas áreas presentan necrosis y neovascularización. Por otra parte, en el resto de órganos no se encuentran diferencias relevantes, por lo cual se cree que la vía de administración de los inhibidores COX-2 es de suma importancia para obtener resultados positivos.

Peluffo, en su publicación “Rol de la ciclooxigenasa-2 en la progresión de tumores de pulmón y mama”, realizada en el año 2010 en la ciudad de Buenos Aires, Argentina, investigó el papel de la COX-2 en adenocarcinomas de pulmón y mama por medio de experimentación *in vivo*, donde se inducen los ratones a una línea tumoral pulmonar de LP07, la cual tiene como función la producción de mediadores de la inflamación y la sobreexpresión de la COX-2. Se utilizaron fármacos como el celecoxib y la indometacina, para evaluar su efectividad antitumoral; se observó que los ratones portadores del tumor, y tratados con celecoxib, disminuyeron de manera considerable el crecimiento tumoral, la leucocitosis, la caquexia y la metástasis pulmonar.

Por otro lado, en la misma publicación se evaluaron los adenocarcinomas de mama murinos LM3 y LMM3, los cuales tienen una sobreexpresión de COX-2 y prostaglandinas menores que el tumor pulmonar inducido anteriormente. Se obtuvo, como resultado, que el celecoxib logra reducir de una manera positiva el crecimiento tumoral, la metástasis y la viabilidad de las células tumorales. En el tratamiento de LM3 con este fármaco, disminuye la actividad de la MMP-9, la cual es una proteasa que se encuentra directamente relacionada con procesos invasivos. Se menciona que podría ser una terapia futura bastante efectiva en tratamientos oncológicos.

John y sus colaboradores realizaron la publicación del artículo “AINE celecoxib: un potente agente citotóxico pro-oxidante mitocondrial que sensibiliza los cánceres

metastásicos y las células madre del cáncer a la quimioterapia”, en el año 2018, el cual tiene como fin principal destacar los beneficios que presenta el celecoxib a nivel antitumoral después del diagnóstico, y la necesidad de implementar una nueva terapia coadyuvante en enfermedad metastásicas; esta investigación se da por medio de una revisión bibliográfica. Los datos obtenidos evidencian que los agentes pro-oxidantes, como el celecoxib, aumentan el ROS mitocondrial, el cual desestabiliza los sistemas de defensa antioxidante, y como resultado se obtiene una destrucción masiva de células antitumorales; este sistema tiene sinergia cuando se combina con tratamientos quimioterapéuticos.

“Angiogénesis e inhibición de la progresión tumoral de la ciclooxigenasa-2 Inhibidor selectivo de celecoxib asociado a poli (ácido láctico-coglicólico) en la línea celular tumoral resistente a la quimioterapia” es un artículo científico realizado en Chile por Roa, Cartín, M., Muñoz et al. en el año 2017. Los investigadores realizaron un estudio in vivo para observar el efecto que tiene el celecoxib potenciado con PLGA en un modelo tumoral murino resistente a la quimioterapia. Este estudio demostró que el celecoxib disminuye la progresión tumoral, la proliferación y reduce el factor de crecimiento endotelial vascular, obteniendo así la apoptosis de las células tumorales multirresistentes TA3; este último factor mencionado, junto con las prostaglandinas, tiene una relación directa en la actividad antitumoral y antiangiogénica del celecoxib en otras líneas tumorales.

En la revista “International Journal of clinical and experimental pathology” fue publicado un estudio llamado “Efecto del celecoxib combinado con el fármaco de quimioterapia en los comportamientos biológicos malignos del cáncer gástrico” realizado en el año 2014 por los investigadores Meng, Lu, Fang, Zhou et al. Realizaron la combinación de celecoxib con agentes utilizados en la quimioterapia, para mostrar su efecto antitumoral sinérgico en el cáncer gástrico; se llevó a cabo bajo una investigación *in vivo*, donde ratones hembras fueron trasplantados subcutáneamente con células de cáncer gástrico SGC-7901. Se determinó que el celecoxib por sí solo tiene gran actividad antitumoral, por la inhibición de la proliferación y angiogénesis; además, se logra observar que en combinación con tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico aumenta la actividad

antitumoral, por medio de una sinergia que se da entre ellos, logrando, así, disminuir efectos secundarios.

Jiménez et al. publicaron un artículo en el año 2018, el cual lleva el nombre de “Manejo del hepatocarcinoma con celecoxib y pentoxifilina: reporte de un caso clínico”. Se procedió a realizar un estudio *in vivo* implementando por primera vez una terapia conjunta en un paciente masculino de 58 años de edad, el cual presentaba una tumoración en el lóbulo derecho del hígado; se procedió a suministrarle 400 mg de pentoxifilina y 200 mg de celecoxib cada 12 horas; los médicos observaron que a los ocho meses de iniciado el tratamiento, el tumor desapareció casi completamente, por lo que se llegó a la conclusión de que pentoxifilina y celecoxib es bien tolerada por el paciente, con resultados favorables, dado que se manifestó una reducción sorprendente de la lesión tumoral, y presenta ventajas sobre las quimioterapia tradicional, como la reducción de sus efectos colaterales y fácil manejo.

En el artículo “Expresión de la ciclooxigenasa-2 en carcinoma colorrectal, una revisión narrativa”, realizado por Benedetti y su compañero Becerra, publicado en el año 2019, se realiza una exhaustiva recopilación de información, que está asociada directamente con el efecto de la expresión de la COX-2 en el cáncer colorrectal, ya que el artículo es una revisión o descripción completamente narrativa. Se logra determinar que los inhibidores de ciclooxigenasa-2 se encuentran entre los agentes más efectivos para ser utilizados en la quimioprevención, y se sugiere que la COX-2 podría ser utilizada como un biomarcador de riesgo en el cáncer colorrectal.

“La inhibición de la ciclooxigenasa-2 bloquea la diferenciación de los macrófagos M2 y suprime la metástasis en un modelo de cáncer de mama murino”: es un artículo de investigación publicado por Yi-Rang y sus colaboradores en el año 2013. Estos expertos realizaron un análisis *in vivo* del efecto que tiene el “etodolac”, un inhibidor específico de ciclooxigenasa-2 en macrófagos M2, los cuales son protumorales activados alternativamente; los macrófagos asociados a tumores logran disminuir las respuestas inmunes antitumorales, logrando, así, promover la metástasis. Se observa que el etodolac inhibió la diferenciación de los macrófagos M2, factor de crecimiento endotelial vascular A y C; por otra parte, también redujo significativamente la metástasis pulmonar. En

conclusión, este fármaco causó la pérdida de las características de los macrófagos asociados a tumores, lo cual puede ayudar a prevenir la metástasis del cáncer de mama.

Zhi-Jun Dai et al. publicaron un artículo bajo el nombre de “Actividad antitumoral del inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2, Celecoxib, en el cáncer de mama *in vitro* e *in vivo*” en el 2012, el cual trata sobre un estudio *in vivo*, en el cual utilizan diferentes concentraciones de celecoxib, midiendo la expresión de COX-2 a tiempo real, mientras que el análisis *in vivo* se realizó inoculando un tipo de cáncer de mama específico en ratones, observando el efecto terapéutico proporcionado por este inhibidor específico de ciclooxigenasa-2. Se logra determinar que la tasa de incidencia de tumores malignos es menor en el grupo donde se usa celecoxib comparado con el resto; además, el período de latencia del tumor es mucho más largo utilizando este fármaco. Al final de la investigación, se concluyó que el celecoxib inhibe la proliferación de las líneas celulares del cáncer de mama *in vitro*; por lo tanto, exhibe una actividad antitumoral importante, y parece ser efectivo en este tipo de terapias.

En la revista *Oncology Letters* es publicado, en el año 2012, un artículo con el nombre "Efecto antitumoral del celecoxib, inhibidor selectivo de la COX-2 sobre el adenocarcinoma endometrial *in vitro* e *in vivo*", el cual fue realizado por Xiao et al. Estos investigadores realizaron un modelo de adenocarcinoma de endometrio humano, que se estableció en ratones sin pelo BALB/c, los cuales fueron tratados con celecoxib 2 a 4 mg por día mediante administración oral, registrando el volumen del tumor, las curvas de crecimiento y la tasa de inhibición. Al finalizar la investigación, se evidencia que se inhibió la proliferación tumoral de una manera significativa, dependiendo de la concentración y tiempo de exposición al fármaco; también se atenuó la invasividad de los tumores y, por último, el crecimiento tumoral se redujo en gran medida cuando se aumentaron las concentraciones del celecoxib.

Liu et al., en el artículo publicado en la revista *Oncotarget* en el año 2015: “ZD6474, Una nueva estrategia de tratamiento para el osteosarcoma humano y su potencial efecto sinérgico con celecoxib”, realizaron un estudio *in vivo* e *in vitro* sobre ratones desnudos utilizando ZD6474, el cual es un medicamento utilizado para el cáncer en conjunto con un inhibidor específico de ciclooxigenasa-2 “Celecoxib”. Los datos obtenidos

mostraron que el ZD6474 logra inhibir el crecimiento de las células del osteosarcoma, y promovió la detección del ciclo celular en la fase G1, mientras que celecoxib mostró una inhibición significativa dependiente de la concentración en células malignas.

Se determinó cuál es el posible mecanismo que produce sinergia entre estos fármacos, y es que el ZD6474 induce a la baja expresión de COX-2 mediante la inhibición de la fosforilación mientras que el celecoxib promueve la reducción de la fosforilación de las proteínas quinasas activadas por mitógenos dirigida por ZD6474, logrando, así, concluir que estos fármacos utilizados en conjunto presentan efectos positivos antiproliferativos directos sobre las células del osteosarcoma, lo que puede indicar una nueva terapia en el tratamiento combinado de este cáncer.

Por otra parte, en el año 2017 fue publicado un artículo llamado “La expresión de la COX-2 y los efectos del celecoxib además de la quimioterapia estándar en el cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado”, realizado por Margareta y colaboradores. Los investigadores realizaron un ensayo multicéntrico de fase III, con 316 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, los cuales fueron asignados aleatoriamente para recibir 400 mg de celecoxib, o bien placebo con cáncer durante un año, en combinación con quimioterapia convencional basada en platino. Se observó, al final de la investigación, que la muestra de 112 pacientes con el tejido tumoral disponible no mostraba diferencias en la supervivencia entre los brazos del celecoxib y el placebo; además, no se logró detectar un efecto de interacción significativo del tratamiento de este fármaco, en conjunto con la quimioterapia estándar.

En la revista *British Journal of Clinical Pharmacology* fue publicado, en el año 2016, por Leng, Chen y sus colaboradores, un artículo con la interrogativa de “¿Celecoxib mejora la eficacia de la quimioterapia para el cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado?”, el cual corresponde a un metaanálisis realizado a 206 ensayos seleccionados de una manera aleatoria; esta investigación tiene, como objetivo principal, comparar los principales puntos primarios y secundarios del tratamiento farmacológico con celecoxib más quimioterapia *versus* la quimioterapia sola en pacientes con cáncer avanzado de pulmón de células no pequeñas. Se determinó que el inhibidor específico de ciclooxigenasa-

2, más la quimioterapia tradicional, mejoran considerablemente la tasa de respuesta global si se compara con la quimioterapia sola.

“La adición de celecoxib mejora el efecto antitumoral del cetuximab en el cáncer colorrectal: papel del eje de señalización EGFR-RAS-FOXM1- β -catenina” es un artículo publicado en el 2017 por Valverde, A. et al. en la revista *Oncotarget*. En esta investigación se realizó un ensayo *in vivo* e *in vitro* a ratones desnudos, donde su objetivo primordial era mostrar la eficacia terapéutica que presenta la combinación de un inhibidor específico de COX-2, en conjunto con un anticuerpo monoclonal en el tratamiento de cáncer colorrectal. Se logró observar que la adición de celecoxib a una terapia convencional aumenta la eficacia antitumoral en el cáncer colorrectal, debido al deterioro del eje de señalización de EGFR-RAS-FOXM1- β -catenina, produciéndose una sinergia entre ambos fármacos, que lleva a resultados positivos en la inhibición del crecimiento tumoral y la inducción de apoptosis.

Según Mohammed et al., en un artículo publicado en los Estados Unidos de América en el año 2018, con el nombre “Agentes antiinflamatorios clínicamente relevantes para la quimioprevención del cáncer colorrectal: nuevas perspectivas”, corresponde a un metaanálisis, donde se incluyen ensayos, tanto preclínicos como clínicos en personas. Esta investigación se realizó con el fin de determinar la efectividad que presentaba el celecoxib en la quimioprevención del cáncer colorrectal. Se logró determinar que los pacientes que recibieron celecoxib exhibieron efectos quimiopreventivos, al disminuir la incidencia acumulada de adenomas avanzados durante 5 años, afirmando su eficacia quimiopreventiva.

“Celecoxib para la prevención de adenomas colorrectales: resultados de un ensayo controlado aleatorizado suspendido” es un artículo científico realizado en los Estados Unidos de América por Thompson y sus colaboradores en el año 2016. Este ensayo fue realizado en personas que se encuentran en un rango de edad entre los 40-80 años, con el fin de determinar la efectividad quimiopreventiva del celecoxib en los adenomas, pólipos y cáncer colorrectal. Se obtuvo como resultado, al final de la investigación, que la terapia con un inhibidor específico de ciclooxigenasa-2 sí es efectiva para esta patología, ya que

disminuye efectivamente la incidencia y la recurrencia de los adenomas en pacientes que presentan un alto riesgo previo.

En la revista *Cancer Management and research* se publicó un artículo científico en el año 2019, con el nombre de “Eficacia y seguridad de celecoxib sobre la incidencia de adenomas colorrectales recurrentes: una revisión sistemática y un metaanálisis”, realizado por Sajesh, Veettil y demás colaboradores, donde se elabora un metaanálisis basado en una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios, el cual compara el celecoxib a varias concentraciones, para evaluar su eficacia y seguridad en la terapia antitumoral en pacientes que tienen antecedentes de adenomas colorrectales. Se determina que el celecoxib a bajas dosis se puede considerar potencialmente una opción quimiopreventiva, útil en personas que presentan alto riesgo de adenomas, pero solo es seguro en aquellos no tengan problemas cardiovasculares preexistentes.

Hua Jin et al. publicaron en una revista médica en China un artículo científico con el nombre: “Eficacia de erlotinib y celecoxib para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado” en el 2019, el cual corresponde a un estudio retrospectivo, donde se determinó la eficacia y la toxicidad de erlotinib, en combinación con el celecoxib para el tratamiento farmacológico de personas con cáncer de pulmón avanzado de células no pequeñas, y receptor de factor de crecimiento epidérmico de tipo salvaje. Se logra concluir que el celecoxib, en combinación con una terapia convencional, puede ser eficaz para pacientes con estas patologías de tipo salvaje; además, se destaca toxicidad aceptable, valorando el riesgo- beneficio.

Antecedentes nacionales.

Por otra parte, a nivel nacional se realizó una búsqueda exhaustiva en las principales bibliotecas de las universidades, tanto públicas como privadas, entre ellas la Universidad de Costa Rica, Universidad Internacional de las Américas, Universidad Latina, Universidad de las Ciencias Médicas y Universidad Iberoamericana, en las cuales no se logró obtener información útil relacionada con este tema de investigación.

CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL

En este segundo capítulo, definido como Marco Referencial, se integra gran cantidad de información generada por distintos autores, los cuales aportan a esta investigación su respectiva importancia en cada tema ya establecido, ayudando, de esta manera, a comprender con mayor facilidad el efecto farmacológico antitumoral por parte de los inhibidores específicos de COX-2, por lo que en este apartado se abarcan los siguientes temas principales: farmacia hospitalaria, cáncer, ciclooxigenasas, relación de la ciclooxigenasa-2 y el cáncer, terapia antitumoral con inhibidores específicos de COX-2.

Farmacia Hospitalaria

Definición.

La Farmacia Hospitalaria se puede definir como un campo farmacéutico que se encarga de servir y guiar a la población en sus necesidades farmacoterapéuticas, a través de diferentes acciones como: selección, adquisición, preparación, control, dispensación, información de medicamentos y otras actividades, que van orientadas a conseguir una utilización apropiada, segura y costo-efectiva de los medicamentos, siempre para beneficio y mejora continua de los pacientes atendidos en el hospital.

Su principal misión es la mejora de la salud de los diferentes pacientes, a partir de la dispensación o seguimiento farmacoterapéutico que se brinda, complementado con una atención farmacéutica especializada, que añada un alto valor al proceso asistencial, y les permita, tanto al profesional farmacéutico como al paciente, la utilización efectiva, segura y eficiente de los fármacos en un marco de asistencia integral. (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, 2018).

En el área de farmacia hospitalaria se tiene como objetivo principal incentivar y brindar apoyo, tanto al profesional de salud como a los pacientes, en el uso racional y adecuado de los medicamentos; esta acción se realiza por medio de un adecuado control, resguardo, distribución y dispensación de los fármacos que son necesarios según los diferentes tipos de pacientes.

Por otra parte, se trata de complementar lo anterior mencionado con una adecuada educación, que comienza por los pacientes que vayan a recibir el tratamiento, así como en las distintas áreas donde trabajan profesionales de la salud, que están expuestos a medicamentos en un hospital. El enfoque final de las funciones en el área de farmacia hospitalaria clínica siempre debe basarse en el uso correcto, eficaz y seguro de los fármacos, amoldándose a las diferentes patologías y presupuestos que existan para la salud. (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 2017).

La Organización Mundial de la Salud menciona, constantemente, la importancia que presenta la farmacia en los centros médicos, ya que la describe como un campo donde se lleva a cabo, bajo el mando y dirección de un farmacéutico, la corporación de sistemas tanto de selección, de adquisición como la garantía de calidad y distribución de manera controlada de los fármacos. Esta organización también menciona la gran importancia, no solo de desarrollar el área de farmacia como tal, sino también de incentivar aún más el desarrollo clínico, refiriéndose tanto el uso como también la evaluación de medicamentos. (Briñoli et al., 2013).

En la farmacia hospitalaria es importante la presencia de un profesional en salud; en este caso corresponde a un farmacéutico, ya que este profesional es el especialista en fármacos; por lo tanto, se encarga de revisar que todos los medicamentos prescritos tengan una correcta dosificación, analizar las posibles interacciones entre los fármacos o condiciones de efectos adversos que se pueden presentar en un tratamiento asignado.

También, el farmacéutico clínico que labora en el área de farmacia hospitalaria tiene un alto conocimiento de las diferentes terapias que se les deben aplicar a pacientes con patologías crónicas, como lo es el cáncer. Por último, es de suma importancia que exista una adecuada comunicación entre todos los profesionales de salud, ya que los farmacéuticos como tales deben estar anuentes a lo que el médico prescribe y, a partir de ahí, con el conocimiento que se tiene, analizar si puede ocurrir algún tipo de intervención; si la receta se encuentra bien se hace el despacho del medicamento, y son los enfermeros de piso los encargados de administrarlo. (Briñoli, et al., 2013).

El rol del profesional farmacéutico en farmacia hospitalaria.

El rol del farmacéutico en el área hospitalaria tiene una gran importancia, debido a los diferentes servicios que brinda a la población y al centro médico. Estos profesionales se encuentren adecuadamente capacitados para poder brindar una consulta integral o una excelente atención farmacéutica, pensando siempre en el bienestar de los diferentes pacientes. Para poder llevar a cabo lo anteriormente mencionado, se tienen que integrar diferentes áreas del hospital y tener, por ende, una relación activa con los demás profesionales en el equipo de salud, con el fin de lograr resolver grandes problemáticas que tiene relación con la medicación; entre ellas se pueden mencionar: las dosis, formas de administración, formas farmacéuticas, dependiendo del tipo de necesidad del paciente y material sanitario empleado. (Briñoli, et al., 2013).

Según Briñoli, et al. (2013), una de las funciones más importantes del farmacéutico hospitalario es:

“Resolver las problemáticas emergentes de la selección, adquisición, distribución, gerenciamiento e información respecto de los medicamentos y dispositivos biomédicos, promoviendo la asistencia fármaco terapéutica correcta de los pacientes internados y ambulatorios atendidos en los tres niveles de atención del sistema de salud ”(pp.4)

Seguido a esto, debe desarrollar la habilidad según métodos y criterios dentro del área hospitalaria, para poder llevar a cabo una correcta elección de medicamentos a partir de todas las líneas y distribuidoras que existen, siempre teniendo en cuenta la parte de la calidad y el costo que existe entre ellos; también se deben tomar en cuenta varios aspectos importantes en la medicación, como la eficacia y seguridad según las necesidades del fármaco y el paciente en específico. Todos estos puntos son esenciales que los cumpla un farmacéutico, ya que, al ser el especialista en medicamentos, también debe estar correctamente capacitado para estar en contacto directo con el mercado, saber ofertar y saber escoger cuál será la mejor opción, tanto en tratamiento como en rentabilidad para el hospital.

La atención farmacéutica es otra área en la farmacia hospitalaria donde actúa el farmacéutico, el cual integra las actividades tradicionales con las clínicas, junto a las

normas deontológicas, con el único fin de mejorar la salud de los pacientes. Esta atención farmacéutica la realiza el regente de turno en un centro de salud, tanto público como privado, la cual añade valor a la actuación del equipo asistencial, por lo que contribuye a la mejora de la efectividad, la seguridad y el uso apropiado de los medicamentos. Este aporte se extiende también a la investigación clínica, gestión de procesos y actividades docentes relacionadas con los distintos fármacos. El objetivo principal del farmacéutico de hospital es lograr resultados terapéuticos positivos en cada terapia administrada. (Calvo et al., 2010).

Otra de las acciones destacables que cumple el farmacéutico en el área de farmacia hospitalaria es la preparación de medicamentos previos a una administración, como las bombas de infusión, ya que estos profesionales son los encargados de conocer las respectivas diluciones que se le pueden hacer al fármaco, así como también los sueros en los cuales son compatibles. (Briñoli, et al., 2013).

En los centros de salud de Costa Rica, los encargados de realizar estas diluciones o preparaciones en los sueros son los miembros del personal de enfermería, ya que son los que se encuentran en contacto directo con los pacientes que se van a realizar la administración los medicamentos por vía intravenosa. Sin embargo, los farmacéuticos regentes son los encargados de brindar la información de la manera más clara posible, a través de una etiqueta, ya que la responsabilidad total del farmacéutico es que todos los fármacos se administren de una correcta manera. (Briñoli, et al., 2013).

Por último, una de las funciones, también de suma importancia, asignadas al farmacéutico en servicio de farmacia hospitalaria es el correcto almacenamiento y conservación de los fármacos disponibles según las indicaciones necesarias, con el fin de lograr la correcta estabilidad y función de medicamentos. Así mismo, se encarga de la revisión diaria de las temperaturas, tanto del ambiente donde se almacenan los fármacos, como también de las refrigeradoras que contengan formas farmacéuticas que necesiten estar a temperaturas muy bajas. (Briñoli, et al., 2013).

Papel del farmacéutico especialista en el área de Oncología.

Los farmacéuticos clínicos son profesionales de la Farmacia certificados con educación y formación avanzadas: estos profesionales se encuentran capacitados para

laborar en todo tipo de áreas en un hospital o centro de salud, y se enfocan principalmente en el cuidado exhaustivo de la medicación. Estos farmacéuticos, que cuentan con una especialidad específica, tienen por objetivo optimizar el uso de los fármacos, haciendo un enfoque principal en la respectiva dosificación, la monitorización, la identificación de efectos adversos, y analizar la eficiencia económica para lograr óptimos resultados en los pacientes. Hoy en día, estos profesionales de la salud están realizando atención personalizada en el mundo entero, como miembros esenciales del equipo de atención de pacientes ambulatorios y de cuidado agudo. (Jacobi, 2016).

Figura 1. Proceso de cuidado del paciente por parte del farmacéutico especialista



Nota: Jacobi (2016).

La farmacia oncológica es una de las áreas hospitalarias en las cuales se puede especializar el farmacéutico; esta especialidad es de suma importancia a nivel hospitalario, ya que actualmente existe una innovación en cuanto al desarrollo y progresión de nuevos agentes terapéuticos, así como también el progreso en cuanto a los avances en terapias y servicios disponibles para oncología, a nivel hospitalario. El farmacéutico se encarga de fortalecer y contribuir con todas aquellas unidades destinadas para la preparación de la quimioterapia; también realiza la validación y la elaboración de protocolos terapéuticos con el fin de implementar, por medio de un equipo de salud, las intervenciones

individualizadas a pacientes con cáncer, analiza las posibles interacciones que pueden presentar, y establece un correcto manejo de efectos secundarios que se experimentan durante y después de las quimioterapias. Es el farmacéutico clínico especialista en Oncología el encargado de conocer acerca de la dosificación de los medicamentos antineoplásicos, según la farmacocinética de los mismos. (Carreras, s.f.).

Granjo (2018) explica textualmente la importancia de la farmacia oncológica en un centro hospitalario: “El objetivo principal es dar una atención sanitaria integral al paciente, entendiendo sus necesidades como persona y las del entorno que le rodea, garantizando el respeto a su intimidad y autonomía y una adecuada comunicación”. Lo descrito anteriormente siempre se debe tener presente en el área de farmacia hospitalaria, para que se logren implementar, por parte del farmacéutico especialista en Oncología, diversos tipos de procesos que involucren al paciente con cáncer de una manera más integral, tomando en cuenta aspectos emocionales, sociales y físicos.

Cáncer

El estudio del cáncer comenzó alrededor de 1838, cuando se descubrió que el tejido canceroso presenta células con una morfología alterada; desde ese momento se estableció que una de las principales causas de esta enfermedad viene de las lesiones celulares. En la actualidad el cáncer es considerado un desorden de células, las cuales se dividen anormalmente, y estas conducen a la formación de agregados que, conforme van creciendo, van dañando los tejidos vecinos, se nutren del mismo organismo y alteran la fisiología de cualquier órgano. Además, estas mismas células dañadas pueden migrar e invadir nuevos tejidos lejanos, donde encuentran un buen lugar para continuar su proceso de crecimiento y metástasis, provocando en muchas ocasiones la muerte en las personas afectadas. (Estrada et al., 2012).

Según la OMS (2018), esta enfermedad se puede generar por un intercambio que existe entre las células normales o bien sanas en el cuerpo y las células cancerígenas o tumorales; esto se da en un proceso que conlleva diferentes etapas, las cuales inicialmente presentan una lesión precancerosa que puede con el tiempo llegar a transformarse en un tumor maligno e incluso este mismo se puede expandir en diferentes partes del cuerpo dependiendo de lo avanzado que este el tumor. Estas diferentes variaciones en el cuerpo

humano se pueden generar por las interacciones que existen ya sea dentro de los factores genéticos del paciente o los factores de riesgo externos. (Organización Mundial de la Salud, 2018).

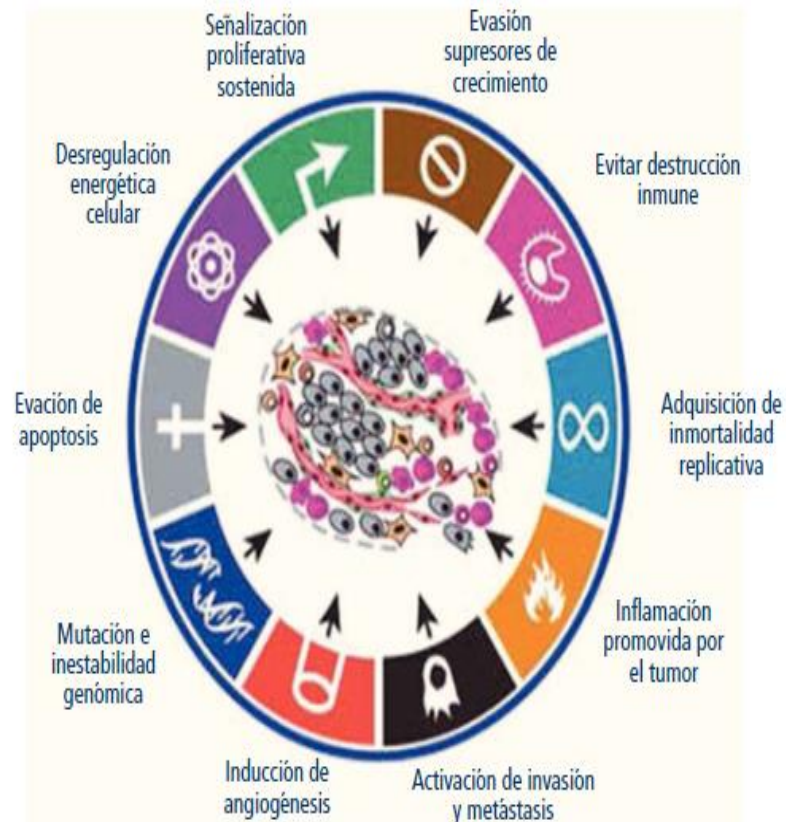
Las causas de muerte por cáncer se deben principalmente a cinco factores de riesgo predominantes, que se pueden evitar, debido a que muchos de ellos son factores modificables; dentro de estos se encuentran: la dieta, el índice de masa corporal alta, el consumo disminuido o poco frecuente de frutas y verduras, el sedentarismo, el consumo diario de tabaco y de alcohol. Estos factores de riesgo se pueden disminuir, y con esto evitar que se dé el desarrollo y progresión del cáncer. Por otra parte, también otras de las principales causas que pueden predisponer al desarrollo de esta patología son las infecciones bacterianas o virales, como por ejemplo el virus causado por el papiloma humano o el virus de las hepatitis. (Organización Mundial de la Salud, 2018).

Actualmente, se desarrollan programas a nivel mundial, que ayudan en la prevención y modificación de esta enfermedad, los cuales incluyen estrategias que ayudan a modificar o evitar los principales factores de riesgo que, según la evidencia científica, son los precursores más importantes en el cáncer; también se les brinda información y apoyo a los pacientes para que puedan poder llevar a cabo el correcto manejo de la enfermedad del cáncer, la importancia de no abandonar prematuramente el tratamiento farmacológico, así como las diferentes opciones y terapias antitumorales que pueden ayudar a sobrepasar la patología. Además, que conozcan cuáles los principales efectos secundarios que estas terapias pueden llegar a provocar, y llevar a cabo el correcto manejo, para que, con esto, no exista una falla en la adherencia terapéutica. (Organización Mundial de la Salud, 2018).

Lo anteriormente mencionado se enfoca en la importancia que tiene la detección temprana y el tratamiento adecuado del cáncer, así como también controlar y disminuir, al mínimo, los hábitos que se puedan llegar a convertir en factores de riesgo para el origen y progresión del cáncer, evitando lesiones precancerosas, o bien desarrollo parcial o total, que terminen siendo fatales para un paciente. Es importante resaltar que, de igual manera, se le debe brindar apoyo e información útil, en los principales centros de salud, a la población sana, ya que existe un vacío de conocimiento con respecto al cáncer, mejorando, de esta manera, la salud pública, ya que, como se mencionó anteriormente, muchos factores

predisponentes del cáncer son modificables. Por otra parte, es esencial conocer los principales mecanismos, efectos adversos, tiempos de exposición y efectividad de los tratamientos farmacológicos antitumorales, para que se dé una correcta adherencia terapéutica, y con esto lograr disminuir las tasas de mortalidad e incidencia, tanto a nivel nacional como mundial.

Figura 2. Características generales que tienen los diferentes tipos de cáncer



Nota: Sánchez, 2013.

Etiología del cáncer.

La etiología del cáncer vincula una serie de factores, tanto exógenos como el tabaco, el alcohol, la dieta, las radiaciones, y los factores ocupacionales asociados a sustancias; también otros factores de tipo endógeno, que se encuentran ligados a determinadas alteraciones genéticas, reconociéndose hoy en día los principales implicados en esta enfermedad, que serían los oncogenes dominantes y los genes supresores de tumores. Existe una gran cantidad de diferentes tipos de cáncer, los cuales son identificados por el tejido o células donde se originan; se denominan sarcomas a las células cancerígenas que se

producen en los tejidos mesenquimatosos y, por otra parte, los tipos de cáncer que se producen en los epitelios son llamados carcinomas; en este último grupo se distinguen los adenocarcinomas, los cuales sus células cancerígenas que presentan un patrón de crecimiento glandular, y los carcinomas epidermoides, los cuales tienen presentes células escamosas. (Cajaraville et al. 2012).

La enfermedad del cáncer es causada por diferentes procesos, tanto por mutaciones genéticas que pueden ser heredables, como también inducidas por factores ambientales o resultado de un error en la replicación de ADN, Según Tomasetti (2017), menciona que dos tercios de los casos registrados de cáncer son causados por problemas en la replicación, y hace énfasis en la importancia de la detección e intervención temprana de las muertes ocasionadas por cáncer, que surgen de estos errores inevitables. Esta patología es la acumulación de mutaciones genéticas, que sucesivamente aumentan la proliferación celular. Los principales factores que se encuentran vinculados son: los factores ambientales, los factores hereditarios y, por último, las mutaciones que se dan, debido a los errores aleatorios durante el proceso de replicación normal del ADN.

La posibilidad de tratamiento y curación de los tumores malignos depende de muchas variables asociadas, siendo una de las más importantes el grado de extensión o estadio que presente el cáncer en el momento del diagnóstico médico. La capacidad de difusión tumoral se produce tanto a nivel local como a distancia; esta diseminación se lleva a cabo por tres vías principalmente: por invasión directa de tejidos adyacentes, por vía linfática a ganglios linfáticos locorregionales, y por vía hematógena a otros órganos a distancia. (Cajaraville et al. 2012).

Fisiopatología.

El proceso, mediante el cual las células normales se logran transformar en células cancerosas se denomina carcinogénesis; esta comprensión se llevó principalmente por el desarrollo de novedosas técnicas de estudio genético; con estas se observa que la transformación progresiva de las células normales a células malignas se da por medio de alteraciones en el material genético, específicamente en las mutaciones, las cuales le brindan a la célula la capacidad de dividirse a una mayor velocidad y cantidad, lo cual genera una gran descendencia, que tiene en un interior esta mutación. Estas células

presentan una tasa de sobrevivencia y crecimiento mucho mayor que las del resto del cuerpo, lo que generalmente permite formar un clon neoplásico persistente. El sistema inmune es capaz de eliminar estas células tumorales por medio de un proceso llamado inmunovigilancia tumoral; sin embargo, algunas de estas nuevas células formadas pueden adquirir nuevos mecanismos, que le brindan la capacidad de evadir el control, para así lograr desarrollar una neoplasia. (Sánchez, 2013).

El mecanismo de estas diferentes alteraciones genéticas en los procesos de carcinogénesis fue puesto en manifiesto al descubrir el genoma humano y los genes homólogos a genes retrovirales, que se encuentran vinculados con el desarrollo de tumores. En las células sanas estos son llamados protooncogenes, los cuales tienen la función del crecimiento y proliferación de las células normales del organismo, mientras que son llamados oncogenes aquellos que se encuentran mutados; esta mutación es de tipo dominante, ya que solo es necesario que uno de sus alelos presentes sufra una mutación para que la proteína encargada de codificar gane funcionalidad.

Se dice que una célula normal del cuerpo sufre diariamente alrededor de 20.000 eventos que dañan el ADN, y cerca de 10.000 errores de replicación. Las células presentan en su interior mecanismos complejos, en los cuales están involucrados los genes de reparación del ADN; estos se encargan de corregir las alteraciones o daños que se manifiesten en el interior del ADN; participan directamente en esta operación 153 genes, los cuales tienen como principal mecanismo corregir un mal apareamiento por la escisión de base o nucleótido, unión de los extremos homólogos y su combinación. (Sánchez, 2013).

Cuando existe mutaciones en estos genes se provoca una disfunción de las proteínas codificadoras, ocasionando células mucho más sensibles a los agentes que dañan el ADN, acumulando, así, nuevas y diferentes mutaciones que favorecen la carcinogénesis; algunos de estos individuos son portadores de mutaciones heterocigotas, lo que se asocia con una mayor susceptibilidad a desarrollar diferentes tipos de cáncer. Las mutaciones responsables de la carcinogénesis pueden ser adquiridas por herencia, por mutaciones somáticas, por exposición a sustancias del medio ambiente o bien agentes biológicos. Para que estas mutaciones iniciadoras de tumores logren sobrevivir en la célula y den origen a un clon

tumoral, deben darse dos eventos fundamentales, tanto internamente en la célula como en el microambiente de ella, los cuales corresponden a la inestabilidad genómica, que favorece a la adquisición de mutaciones y la inflamación tumorigénica. (Sánchez, 2013).

Inestabilidad genómica y de mutaciones.

La progresión tumoral está favorecida por la acumulación de mutaciones, que proporcionan inestabilidad genómica en las células; esta característica se manifiesta como grandes aberraciones cromosómicas y, aunque también se pueden observar pequeños cambios a nivel nucleótido, todo esto ocurre en la fase temprana de la transformación maligna, mientras que la inestabilidad genómica promueve, en las células del organismo, la adquisición de capacidades que favorecen la progresión del cáncer. Existen diversos mecanismos, por los cuales las células sanas controlan la acumulación de mutaciones; uno de ellos es la detención del ciclo celular y la destrucción de las células dañadas mediante el proceso de la apoptosis; en este proceso cumple un rol fundamental la proteína p53, la cual se encarga de proteger el genoma. (Martínez y Blasco, 2011).

Muchas condiciones de origen hereditario ayudan en el desarrollo de mutaciones; una de ellas corresponde al síndrome de Lynch, en el cual los pacientes con esta patología heredan genes que ya fueron reparados de un ADN mutado; como resultado en esta falla, las secuencias génicas no son preservadas de una manera correcta durante el momento de la replicación, y se generan nuevos fragmentos microsátélites, generando, así, un estado de inestabilidad microsateletal; en esos pacientes se presenta un status basal de mutaciones que pueden predisponer en el desarrollo de diferentes tipos de tumores. (Martínez y Blasco, 2011).

A pesar de que las mutaciones varían dependiendo del tumor, su cantidad y presencia en el genoma tumoral han logrado demostrar que la inestabilidad genómica es inherente a los tumores, aumentando la posibilidad de que ocurran mutaciones en los oncogenes, y que generen las capacidades que mejoran su supervivencia. (Martínez y Blasco, 2011).

Inflamación tumorigénica.

Los tejidos que se encuentran normales en el organismo están conformados por múltiples tipos de células, mientras que en el caso de los tumores las células cancerosas

interactúan con un conjunto de células, las cuales colaboran con el crecimiento, dan soporte funcional, estructural y nutricional a nivel tumoral, estableciendo lo que se denomina microambiente tumoral, incluyendo en este los fibroblastos anormales, células endoteliales, sistema inmune innato y adaptativo.

El sistema inmune es el principal responsable de la actividad de inmunovigilancia tumoral y eliminación de los clones tumorales; sin embargo, durante este proceso se produce un estado de inflamación crónica, el cual es mediado por macrófagos y mastocitos que infiltran el tumor, produciendo un conjunto de mecanismos que promueven el crecimiento tumoral en todas sus etapas; esta inflamación promueve la iniciación tumoral, al generar un estrés genotóxico, favoreciendo, así, nuevas mutaciones; participa en la inducción de la proliferación tumoral y progresión tumoral, incrementando la rápida formación de nuevos vasos sanguíneos en los extremos del tumor, ocasionando la metástasis. Los factores, que son producto de las células inmunes como los proangiogénicos, factores de crecimiento, enzimas modificadoras de la matriz extracelular y otros, tienen la facilidad de inducir a las células características de las células tumorales, lo cual se ha descrito como eventuales blancos terapéuticos. (Qian y Pollard, 2010).

Epidemiología del cáncer.

Mortalidad.

La enfermedad del cáncer, con el paso del tiempo, se ha logrado convertir en una de las principales causas de muerte alrededor del mundo; se calculó que para el 2018 una de cada 6 muertes se debería a esta patología, causando así más mortalidad que el VIH-SIDA, la tuberculosis y la malaria juntas; estos datos se traducen en 9,5 millones de muertes anuales, y un promedio de 26.000 personas fallecidas al día por esta enfermedad. Tiempo atrás, en el 2016, la enfermedad del cáncer provocó el 16% del total de muertes a nivel mundial, observándose un crecimiento importante en las cifras hacia el final de la siguiente década. Con este contexto, se espera que, al no existir una mejora en el tratamiento y control del cáncer, la cantidad de muertes logre aumentar a 13,1 millones de muertes a nivel mundial, para finales del 2030. (Ministerio de Salud, Chile, 2018).

A continuación, se muestra la Epidemiología del cáncer analizada según el sexo, la cual incluye nuevos casos y tipos de regiones con diferentes tipos de ingresos, ya sean altos, medios o bajos.

En pacientes masculinos, el cáncer de pulmón es el más frecuente en todo el mundo, y es independiente del nivel de desarrollo que presente el país. En las zonas con ingresos medios o bajos, al cáncer de pulmón se le atribuyen 682.000 muertes, al cáncer de hígado 440.600 muertes y, por último, al cáncer de estómago 362.300 muertes, representando el 48% de muertes totales por la enfermedad. (Ferlay et al., 2014).

En pacientes femeninos, el cáncer de mama es el más frecuentemente detectado; de igual manera es independiente del nivel económico de las zonas y de los países en general. Por otra parte, en las zonas con ingresos elevados, las mujeres presentan mayor prevalencia de cáncer de pulmón, siendo esta la causa principal de muerte en estos lugares, seguido únicamente por el cáncer de mama, al cual se le atribuyen 197.600 muertes. Este orden es contrario en los países que presentan ingresos medios o bajos. (Ferlay et al., 2014).

Tabla 1. Mortalidad de cáncer según su localización socioeconómica

Nivel	Muertes por cáncer	
	Hombres	Mujeres
Mundial	Pulmón, Bronquios y Tráquea 1.098.700	Mama 521.900
	Hígado 521.000	Pulmón, Bronquios y Tráquea 491.200
	Estómago 469.000	Colon y Recto 320.300
Países con ingresos altos	Pulmón, Bronquios y Tráquea 416.700	Pulmón, Bronquios y Tráquea 209.900
	Colon y Recto 175.400	Mama 197.600
	Próstata 142.000	Colon y Recto 157.800
Países con ingresos medios o bajos	Pulmón, Bronquios y Tráquea 682.000	Mama 324.300
	Hígado 440.600	Pulmón, Bronquios y Tráquea 281.400
	Estómago 362.300	Cérvico Uterino 230.200

Nota: Ministerio de Salud, Chile (2018).

Incidencia.

En América Latina, se ha determinado que en los próximos años la incidencia de esta patología aumentará sus cifras en un 91%. Por otra parte, a nivel mundial, en el 2012 se registraron 14,1 millones de casos incidentes de la enfermedad del cáncer; de estos, 8 millones ya son casos identificados que provienen de países con ingresos medios o bajos, los cuales corresponden al 82% de la población mundial.

Se estipula que al 2030 existan alrededor de 21,7 millones de nuevos casos de cáncer, a raíz del aumento de los factores de riesgo y consecuente envejecimiento de la población. En estas estimaciones se identifican con mayor prevalencia el cáncer de pulmón, próstata y colorrectal en el caso de los hombres, mientras que, en las mujeres, los tipos más relevantes y frecuentes son cáncer de mama, colorrectal y pulmonar. El riesgo de originar cáncer aumenta conforme sea la edad de las personas: a mayor edad, mayor es la posibilidad de desarrollar cáncer. Es así como un promedio del 40% de los nuevos casos de cáncer, registrados a nivel mundial, se diagnostican en personas mayores de 65 años. Por esta razón se espera que el porcentaje de nuevos casos vaya en aumento; en primer lugar, se posicionarán los países con ingresos más altos, y luego en los países con ingresos medios o bajos. (Ministerio de Salud, Chile, 2018).

Características de las células cancerosas.

Según Farré y Benavent (2012), las células cancerosas presentan una conformación diferente que las distinguen de las células normales en el organismo; estas características en específico le ayudan a cada una de estas células a mantener el proceso de carcinogénesis y, posteriormente, proceder a expandirse a otras partes del cuerpo. Una gran cantidad de estos cambios se realizan durante el proceso de transformación de una célula normal a una célula capaz de formar un crecimiento canceroso; estas células dañadas adquieren la capacidad o habilidad de crecer y dividirse descontroladamente, sin la necesidad de tener en su conformación las señales apropiadas, o bien la presencia de señales inhibitorias. Existen diversos tipos de cambios, los cuales son detectables en las propiedades físicas de las células. Se pueden mencionar los siguientes:

Cambios en el citoesqueleto: en la célula, la distribución y la actividad que presentan los microfilamentos y microtúbulos se pueden ver alteradas y cambiar; estas

alteraciones que ocurren a nivel celular pueden modificar la manera en ellas interactúan con sus vecinos, así como también su apariencia. Los diferentes cambios que se pueden dar en el citoesqueleto también podrían alterar la adhesión celular y su respectivo movimiento. (Farré y Benavent, 2012).

Adhesión/Movilidad celular: la reducción de la adhesión entre dos células y la de entre célula y matriz extracelular permiten la formación de grandes masas de células. Las células cancerosas no muestran inhibición por contacto, y así pueden continuar creciendo, aun cuando están rodeadas por otras células. Estas alteraciones en la adhesión celular también tienen efecto en la habilidad de las células para moverse. Las células cancerosas deben tener la habilidad de poderse mover y migrar, para así poder propagarse, y la adhesión celular juega un rol muy importante en la regulación de la movilidad celular. (Farré y Benavent, 2012).

Cambios nucleares: la forma y la organización, que presentan los núcleos en las células cancerosas, son muy distintos a los que se encuentran en las células normales del organismo; este cambio en apariencia y en la estructura puede ser ventajoso para el respectivo diagnóstico y determinación de la etapa de los tumores. (Farré y Benavent, 2012).

Producción de las enzimas: las células que presentan procesos cancerígenos, frecuentemente liberan o secretan diferentes tipos de enzimas, que les permiten invadir los tejidos vecinos; estas enzimas digieren las barreras de la migración y la propagación de las células tumorosas. (Farré y Benavent, 2012).

Factores de riesgo.

En el cáncer se conocen muchos factores de riesgo, que son capaces de originar y desarrollar esta enfermedad cuando los individuos están en constante exposición a ellos; existen tanto factores genéticos como la herencia, y factores externos como los productos químicos. Estos factores se encuentran en constante estudio, para lograr identificar cómo pueden interaccionar de una manera multifactorial y secuencial para la producción de tumores malignos. A continuación, se van a mencionar los principales factores de riesgo y puntos de origen que se ven asociados a esta enfermedad. (Acuña et al., 2014).

Herencia.

El cáncer es un proceso maligno genético, el cual es causado por cambios en los genes que controlan la función de las células, especialmente en cómo estas crecen y se dividen. Ciertos cambios específicos en estos genes provocan que las células evadan principalmente los controles de crecimiento y se dé la producción de una nueva forma desfigurada de proteína, la cual no es funcional para la célula, ya que, al no estar en su forma correcta, no puede ayudar a reparar el daño celular, provocando, así, la formación de células cancerosas.

Estos cambios genéticos son hereditarios de los padres, si se encuentran en las células germinativas, o se pueden adquirir en cualquier momento de la vida como resultado de un error en el ADN. Se menciona que alrededor de un 5% a un 10% de los procesos cancerígenos a nivel mundial son resultado de mutaciones genéticas heredadas. Las pruebas genéticas son las encargadas de detectar si, en una familia portadora, alguno de sus miembros presenta esta mutación relacionada con el cáncer. A continuación, se mencionan los 3 principales genes heredables en una familia portadora (Instituto Nacional del Cáncer, 2017):

- TP53: es el gen mutado más común, que se encuentra presente en la mayoría de los tipos de cáncer; este produce una proteína que disminuye el crecimiento de los tumores; además, puede llegar a causar el síndrome de Li-Fraumeni, por medio de una mutación en el estirpe terminal de este gen, lo cual predispone a un mayor riesgo de producir cáncer. (NIH,2017).
- BRCA1 y BRCA2: estas mutaciones heredadas en los genes están directamente vinculadas con el cáncer de seno y de ovario, marcando un mayor riesgo de desarrollar cáncer hereditario en las mujeres que lo presentan. (NIH, 2017).
- PTEN: es un gen que produce una inhibición del crecimiento tumoral. Las mutaciones de este gen están directamente asociadas al síndrome de Cowden, lo cual aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de seno, tiroides y endometrio. (NIH, 2017).

Sustancias químicas.

La exposición constante a sustancias químicas contribuye al origen y desarrollo del cáncer. Se ha encontrado que muchos de estos compuestos se acumulan en el medio ambiente, como también en el cuerpo humano, causando problemas tanto endocrinos, metabólicos como neurológicos. En los últimos años se ha determinado que uno de cada cinco cánceres diagnosticados tiene origen debido al contacto con sustancias químicas ambientales; este tipo de sustancias actúan sobre diferentes vías, órganos, células y tejido, acumulándose lentamente en el organismo, para producir, de una manera sinérgica, la actividad cancerígena. (Mercola, 2015).

Según el doctor Mercola (2015), la constante manipulación y exposición de compuestos químicos en bajas dosis puede promover la carcinogénesis, por medio de la inducción a la inestabilidad del genoma; por lo tanto, aumenta la tendencia del genoma a mutar. Se muestran, a continuación, los químicos que más contribuyen a la inestabilidad del genoma, y cuál es su mecanismo de acción.

Tabla 2. Compuestos químicos y sus mecanismos que afectan la estabilidad de genoma.

Químico	Vía o mecanismo con efectos en la estabilidad de los genomas
Metales pesados	Reparación de ADN, modificación epigenética, daño a la señalización del ADN, longitud del telómero.
Acrilamida	Reparación del ADN, segregación de los cromosomas.
Bisfenol	Modificación epigenética, daño a la señalización del ADN, función mitocondrial.
Benomilo	Segregación de los cromosomas.
Quinonas	Modificación epigenética.

Nano partículas	Vías epigenéticas, función mitocondrial, segregación de los cromosomas, longitud del telómero.
------------------------	--

Nota: Mercola (2015).

Por otra parte, el cigarrillo es considerado un agente químico cancerígeno, el cual tiene sustancias como la nicotina, ácidos, óxidos de carbono y alquitrán; estos se acumulan lentamente en el cuerpo, provocando en muchos casos cáncer de pulmón y otros tipos. Se ha determinado que las personas fumadoras tienen 6 veces más posibilidades de morir por cáncer que las no fumadoras, ya que este daña de manera irreversible el ADN.

Obesidad.

La alimentación es directamente vinculada con el cáncer desde décadas atrás; la evidencia científica demuestra que se puede disminuir entre un 30% a un 40% la incidencia de esta enfermedad solo con factores relacionados con la buena alimentación, control del peso y actividad física.

La obesidad tiene un papel muy importante en el desarrollo de algunos tipos de cáncer, ya que las personas con esta presentan factores predisponentes, como la resistencia a la insulina, las diferencias que presentan las hormonas sexuales y la secreción de adipocinas. Entre los cánceres más recurrentes, tanto en hombre como en mujeres con un fenotipo obeso, sobresale en primer lugar el cáncer de mama, luego de endometrio, colon y riñón. (Martín, I., 2016).

Radiaciones.

El Instituto Nacional del Cáncer (2019) menciona que la radiación a ciertas longitudes de onda tiene la suficiente energía para dañar el ADN, estimular el crecimiento descontrolado de las células, provocar rupturas o transposiciones cromosómicas, siendo así un iniciador de carcinogénesis, ya que esas lesiones celulares progresan hasta que se convierten en cáncer. La radiación ionizante de alta energía puede llegar a ser producida por rayos x, gamma, radón y otros con un poco menos de energía, como los rayos de luz visible. (INH, 2019).

Infecciones o virus.

Algunos virus, bacterias o parásitos específicos pueden llegar a interrumpir y alterar las señales que controlan el crecimiento y proliferación celular, debilitan el sistema inmunológico, llegando a provocar una inflamación crónica, la cual se encuentra directamente asociada al cáncer. Esos microorganismos interfieren en 3 mecanismos principalmente: se da la alteración de la homeostasis en el ciclo celular en el huésped; disminuye la función del sistema inmunológico, como se mencionó anteriormente y, por último, se interviene en el ciclo metabólico de los diferentes factores o elementos, producido por el huésped. (Morín y Rivera, 2018).

Tabla 3. Algunos microorganismos relacionados con tumores malignos.

Adenocarcinoma esofágico	Helicobacter pylori.
Carcinoma nasofaríngeo	Virus Espstein Barr.
Carcinoma oral de células escamosas	Virus de herpes humano-6.
Colangiocarcinoma	Opisthorchis viverrini, Opisthorchis felineus.
Cáncer Colorrectal	Helicobacter Felis, Helicobacter pylori, Mycoplasma hominis, Citrobacter farmeri, Streptococcus gallolyticus, Escherichia coli.
Cáncer en la cavidad oral	VPH.
Cáncer en el cuello uterino	VPH, HHV-6, VIH, Trichomona vaginalis, Polyomaviridae /Polyomavirus de células de Merkel.
Cáncer de hígado	Opisthorchis viverrini, Clonorchis sinensis, Opisthorchis felineus, Virus de la hepatitis B, Strongyloides stercoralis.
Cáncer de piel	VPH, MCPyV.
Cáncer de pulmón	Chlamydia pneumoniae, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenza, Mycobacterium tuberculosis.
Cáncer de páncreas	Streptococcus mitis, Streptococcus anginosus, Neisseria.

Cáncer de vejiga	Schistosoma intercalatum, Schistosoma Mekongi, Schistosoma haematobium.
Cáncer de vesícula biliar	Salmonella typhi.
Cáncer gástrico	Helicobacter pylori, Lactobacillus coleohominis, Lachnospiraceae, Pseudomona aeruginosa, Prevotella intermedia, Streptococcus mitis, Streptococcus anginosus, Lactobacillus murinus, Mycoplasma hyorhinis.
Cáncer laríngeo	Helicobacter pylori, Fusobacterium nucleatum, Prevotella intermedia, Treponema denticola VPH.
Glioblastoma multiforme	Taenia solium.
Leiomioma uterino	Tripanosoma cruzi.
Linfoma de Hodgkin	HHV-6, VIH, EBV.

Nota: Elaboración propia.

Inflamación y el cáncer.

La inflamación es la primera y la principal reacción del sistema inmune específicamente de la inmunidad innata para proteger al cuerpo humano ante los diferentes tipos de patógenos; unos de los factores que pueden llegar a producir inflamación en los diferentes tejidos son las infecciones bacterianas y virales, la radiación por UV y las sustancias químicas, como las producidas por las especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno; estos factores mencionados anteriormente activan señales que se ubican en el interior de las células, las cuales son las encargadas de regular la expresión de citoquinas proinflamatorias, como la interleuquina-1 β , el factor de necrosis tumoral- α y la interleuquina-6; estas, en conjunto con las moléculas de adhesión celular y quimioquinas, promueven el reclutamiento y la activación del sistema inmune.

En los diferentes procesos donde existe una inflamación de tipo aguda, normalmente estas son autolimitantes, ya que la producción de citoquinas proinflamatorias va a estimular la liberación de otras citoquinas antiinflamatorias. A medida que la causa de la inflamación disminuye y logra desaparecer, si después de esta acción su causa no es eliminada por completo o falla su autolimitación, esa inflamación aguda se transforma en una inflamación de tipo crónica. (Peluffo, 2010).

Muchas son las patologías que se encuentran directamente asociadas a la inflamación persistente, y entre ellas se puede mencionar el cáncer. La inflamación sostenida o crónica puede llegar a producir un daño tisular grave. En relación con la proliferación celular inducida, como resultado de este daño, y la reparación tisular, se sabe que la proliferación celular se correlaciona con la metaplasia; esta provoca a nivel celular un cambio irreversible, y cronológicamente se da el paso a una displasia, que es el estadio previo al carcinoma, dado que normalmente se encuentran adyacentes a estos.

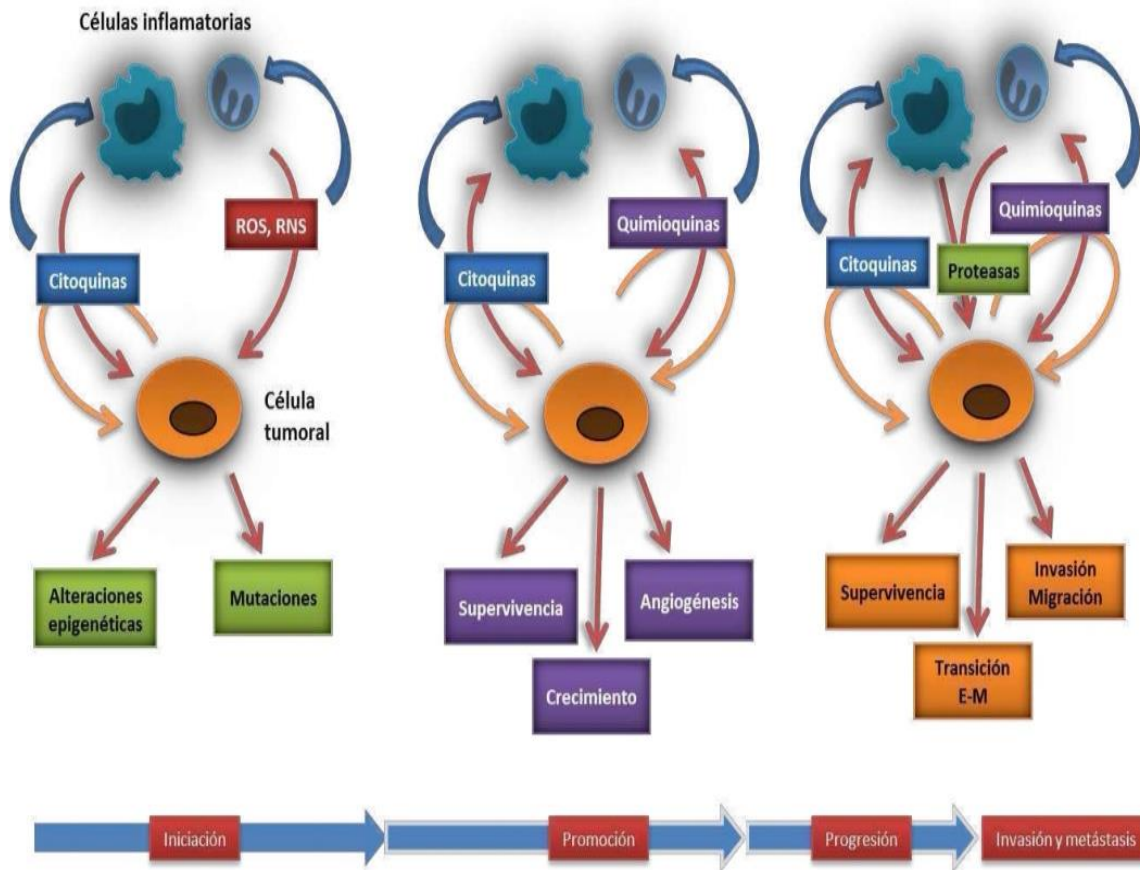
La producción de carcinomas en zonas específicas como en el estómago, hígado, próstata y páncreas se ha relacionado directamente con la inflamación crónica, ocasionada por la presencia de virus y bacterias; entre ellos podemos mencionar al *Helicobacter pylori*, la hepatitis crónica, la atrofia inflamatoria de la próstata y la pancreatitis crónica como tal. Aquellas personas que tienen problemas de desórdenes inflamatorios específicos en el colon, como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, tienen un mayor porcentaje de originar un cáncer. (Peluffo, 2010).

Los diferentes tipos de células que presentan la inmunidad innata, como los neutrófilos, mastocitos, macrófagos y otros, son convocados a los distintos sitios de infección e inflamación; esto se da en una pronta repuesta a los procesos proinflamatorios que se presenten en el organismo. Estas células específicas son las encargadas de generar ROS y RNS, los cuales pueden llegar a iniciar un proceso de cáncer por diferentes mecanismos de acción; entre ellos se puede mencionar la promoción en el daño del ADN, aumentando, de esta manera, la tasa de mutaciones en las células. La constante exposición a los radicales libres puede llegar a alterar las proteínas de una manera postraducciona modificando la funcionalidad de los agentes proteicos de los genes supresores de tumor, como p53 y Rb41. Es claro que se necesitan más eventos genéticos y epigenéticos que una simple mutación, para lograr modificar las células sanas en células cancerígenas.

Por otra parte, el proceso de inflamación presenta un gran aporte con la iniciación de factores de crecimiento, como el epidérmico y el fibroblástico, los cuales pueden ocasionar un desequilibrio entre señales proliferativas y de muerte celular; todo este procedimiento se da por medio de la activación de las principales vías de supervivencia;

también las citoquinas proinflamatorias son factores que activan vías importantes de supervivencia, favoreciendo, así, la constante evasión de la muerte celular. (Peluffo, 2010).

Figura 3. La inflamación en diferentes etapas de la carcinogénesis



Nota: Peluffo (2010).

En la figura anterior se muestra cómo la inflamación crónica afecta en todos los procesos de la carcinogénesis, desde la iniciación hasta la metástasis, logrando provocar el daño al ADN a través de intermediarios, como los productos reactivos del oxígeno y el nitrógeno; también se identifica la activación de mecanismos específicos epigenéticos con el silenciamiento de genes supresores de tumor. (Peluffo, 2010).

En la fase de la promoción tumoral, las células inflamadas producen constantemente citoquinas, y estas contribuyen con el crecimiento tumoral, la supervivencia celular y la capacidad angiogénica. Estas citoquinas, generadas por las células tumorales, reclutan poco a poco nuevas células del sistema inmune, creando un microambiente tumoral. En las diferentes etapas del cáncer, las células inflamatorias ayudan a la degradación de la matriz

extracelular con la liberación de enzimas proteolíticas. En todo momento, las células inflamatorias, o bien tumorales, pueden colaborar con la creación del microambiente inflamatorio, mediante la liberación constante de citoquinas y quimioquinas. (Peluffo, 2010).

Ciclooxigenasas

Ácido araquidónico y sus derivados.

El ácido araquidónico, o ácido eicosatetraenoico, también llamado así en la literatura, es un tipo de ácido graso poliinsaturado, conformado por 20 átomos de carbono, el cual pertenece a la familia de los omega-6. Este ácido forma parte de los fosfolípidos de la membrana celular presente en los mamíferos, y se obtiene o sintetiza por medio de uno de los ácidos grasos esenciales en el organismo: el ácido linoleico.

Por medio de la enzima fosfolipasa, este ácido araquidónico es liberado de la membrana celular, el cual se dirige hacia el citosol, para ser metabolizado por medio de la acción enzimática, segregando en formación distintos tipos de eicosanoides, a través de distintas vías o rutas metabólicas, de una forma autocrina o paracrina. Frente a situaciones patológicas, estos compuestos incrementan su producción, relacionándose de manera directa con procesos inflamatorios. (Cantú et al., 2017).

Las principales rutas de síntesis de eicosanoides por medio del ácido araquidónico, que se pueden mencionar, son: la ruta mediada por las ciclooxigenasas (COX), que dan origen a los prostanooides, representados por las prostaglandinas y los tromboxanos, la ruta mediada por las lipoxigenasas (LOX), que dan origen a los leucotrienos y a las lipoxinas; por último, la ruta mediada por el citocromo P 450 (CYP450), que da origen a los ácidos hidroeicosatetraenoicos y a los ácidos epoxieicosatrienoicos. Una vez liberados por las células productoras, los eicosanoides actúan en forma autocrina; lo que quiere decir es que ejecutan su acción por medio de los diferentes tipos de receptores localizados en la misma célula que los produce, o también a través de una forma paracrina, o sea que los receptores sobre los que actúa se encuentran localizados en un entorno cercano a la célula que los produce, modulando, así, distintos mecanismos fisiológicos relacionados con el sistema nervioso central, el cardiovascular, el digestivo, el genitourinario, el endocrino, el

respiratorio y el sistema inmune, los cuales si se secretan en exceso pueden generar dolor, fiebre e inflamación. (Cantú et al., 2017).

Ruta de las ciclooxygenasas.

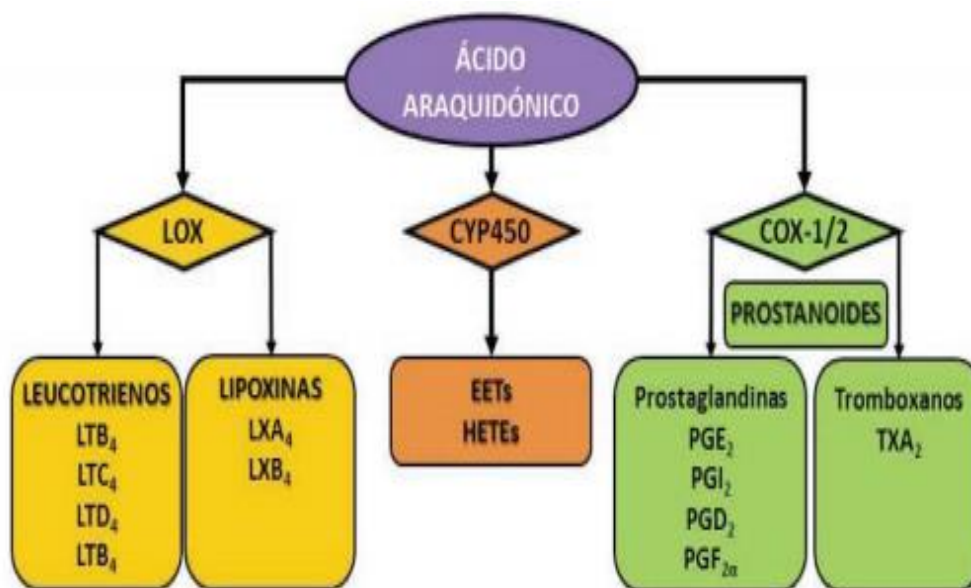
Cuando el ácido araquidónico es liberado de la membrana plasmática por acción de la PLA₂, posteriormente es metabolizado por las ciclooxygenasas, las cuales son enzimas bifuncionales que dan origen a los prostanoides, los principales mediadores lipídicos de inflamación; estos mediadores presentan tanto acción autocrina como paracrina en el organismo, que incluyen tanto a las prostaglandinas como también a los tromboxanos. Existen dos tipos de isoformas de las enzimas COX: la tipo COX1, la cual corresponde a una enzima constitutiva encontrada en la mayoría de las células del cuerpo humano, y esta enzima es la encargada de regular la homeostasis basal de la síntesis de los prostanoides, y por otra parte, la COX-2, que es una enzima completamente inducible frente a diferentes estímulos inflamatorios, tales como la acción de citoquinas proinflamatorias, lipopolisacáridos bacterianos, factores de crecimiento y agentes promotores de tumores, Se ha encontrado que la ciclooxygenasa-2 está presente en diferentes tejidos y órganos, tales como la médula espinal, el cerebro y los riñones. (Cantú et al., 2017).

Las funciones biológicas que se les atribuyen a los diferentes prostanoides dependen del órgano, y también de la condición fisiológica o fisiopatológica que el organismo presente a nivel del tracto gastrointestinal. Las prostaglandinas PGE₂, PGF_{2α} y PGI₂ logran asegurar el flujo de sangre que se encuentra en la mucosa gástrica, estimulando la producción del moco que protege al estómago frente al ácido clorhídrico, y también estimula la secreción de bicarbonato. En el sistema cardiovascular, son las prostaglandinas PGD₂, PGE₂ y PGI₂ las encargadas de modular el tono vascular, generando, así, una vasodilatación, mientras que TXA₂ actúa como un potente agente vasoconstrictor. Por otra parte, a nivel de las vías respiratorias, la PGF_{2α} actúa como un agente broncoconstrictor, mientras que PGE₂ realiza lo contrario: una broncodilatación. (Cantú et al., 2017).

Por otra parte, referente al dolor, que es generado por procesos inflamatorios, la prostaglandina PGE₂ es una de las sustancias endógenas que más dolor, inflamación y enrojecimiento ocasionan, ya que la unión de las prostaglandinas con sus respectivos receptores logra sensibilizar neuronas específicas de dolor. Por ejemplo, PGE₂ interacciona

con los receptores específicos EP1 y EP2, que se encuentran en las terminales nerviosas nociceptivas centrales y periféricas, mientras que de una manera conjunta la prostaglandina PGI₂ actúa sobre receptores IP, que pertenecen a las terminales nerviosas nociceptivas periféricas. Estos tipos de prostaglandinas, mencionados anteriormente, actúan sobre las diferentes neuronas y contribuyen a la respuesta inflamatoria sistémica que puede llegar a desencadenar fiebre, fatiga e hipersensibilidad al dolor. (Cantú, S. et al., 2017).

Figura 4. Derivados que se generan por acción enzimática a partir del ácido araquidónico



Nota: Cantú et al. (2017).

Clasificación de las ciclooxigenasas.

Actualmente se conocen tres isoformas de estas enzimas, las cuales corresponden a la: COX-1, COX-2 y COX-3.

COX-1.

La ciclooxigenasa-1 tiene como función principal la regulación de la proliferación en las células, que se encuentran normales o neoplásicamente transformadas; esta isoforma es de tipo constitutiva, y es expresada en muchos o casi todos los tejidos del organismo. Especialmente se puede encontrar en el riñón y el tubo gastrointestinal.

La COX-1 contribuye con la producción de las prostaglandinas, las cuales median el mantenimiento de las funciones homeostáticas, participando en procesos fisiológicos como:

la protección de la mucosa gástrica, el mantenimiento del flujo renal y la filtración glomerular, la agregación plaquetaria, la migración de neutrófilos, y también la ciclooxigenasa-1 regula el funcionamiento vascular del músculo liso, concluyendo, así, que este tipo de ciclooxigenasa promueve la síntesis de prostaglandinas básicamente protectoras. Se han descrito dos pequeñas isoformas de la COX-1: PCOX-1a y PCOX-1b. (García, 2017).

COX-2.

La ciclooxigenasa-2 es una isoforma completamente inducible, la cual no se expresa en condiciones normales en el organismo. Aunque también es constitutiva en SNC y riñón, esta isoforma en específico es principalmente sobreexpresada en los procesos inflamatorios, proliferación y de diferenciación celular; también responde a varios estímulos, tales como los mitógenos, citoquinas, factores de crecimiento, hormonas, diversas células, mediadores de la inflamación y tejidos que presentan procesos neoplásicos. (García, 2017).

La COX-2 produce gran cantidad de prostaglandinas, las cuales son relacionadas con efectos en el cuerpo humano como el dolor, la inflamación o fiebre; estas juegan un papel muy importante en varios procesos patológicos, para su detección, diagnóstico y tratamiento. Se expresan, sobre todo, en el cerebro, los riñones, y el aparato reproductor femenino. (García, 2017).

COX-3.

La ciclooxigenasa-3 es sintetizada a partir del gen que codifica la COX-1. Su diferencia ante las otras ciclooxigenasas es que se encuentra ubicada en el cromosoma 9, y existe una retención del intrón 1 en su mRNA; esta diferencia en su cambio estructural hace que la COX-3 se oriente a nivel celular hacia el retículo endoplasmático y la envoltura nuclear. Esta isoforma tiene la propiedad de ser constitutiva como la COX-1, y no inducida como la COX-2. De igual manera, su concentración es inversa a la concentración de peróxidos en los tejidos, y se expresa fundamentalmente en la corteza cerebral y el corazón. (García, 2017).

Diferencias entre la COX-1 Y COX-2.

Las sintasas de endoperóxidos de prostaglandinas, o popularmente llamadas ciclooxigenasas, son una especie de enzimas que logran catalizar la síntesis de prostaglandinas; esto se realiza por medio del ácido araquidónico. Las ciclooxigenasas se localizaron por primera vez en el líquido seminal humano, y se pensó antiguamente que eran producidas por la próstata, por lo que se les llamó prostaglandinas. Como primer paso de la síntesis de estas prostaglandinas, se forma la hidrólisis de los fosfolípidos, que logran liberar ácido araquidónico; esta reacción es catalizada por la fosfolipasa A2.

Seguidamente, la actividad de la ciclooxigenasa va a catalizar la reacción del oxígeno molecular, en conjunto con el ácido araquidónico, para formar un intermediario inestable, la PGG₂, que es transformada rápidamente en PGH₂ por la actividad peroxidasa de la misma enzima. Son muchas las isomerasas específicas que transforman la PGH₂ en las distintas prostaglandinas que son bioactivas, así como también el tromboxano A₂. En la actualidad existen dos tipos de isoformas ampliamente caracterizadas, de la sintasa de hidroperóxidos de prostaglandinas, COX-1 y COX-2; estas isoformas están ubicadas en la superficie luminal del retículo endoplasmático y en la membrana nuclear, tanto interna como externa. (Peluffo, 2010).

Tanto la COX-1 como la COX-2 son isoformas homodímeros, las cuales presentan 576 y 581 aminoácidos, que se encuentran localizados principalmente en el retículo endoplásmico y la envoltura celular. Ambas ciclooxigenasas son sensibles a la inhibición por parte de los antiinflamatorios no esteroideos; se diferencian entre sí principalmente por su función fisiológica. En cuanto a su estructura, los homodímeros 4 están estabilizados por interacciones hidrofóbicas, puentes de hidrógeno y electrolíticos. (Regulski et al., 2016).

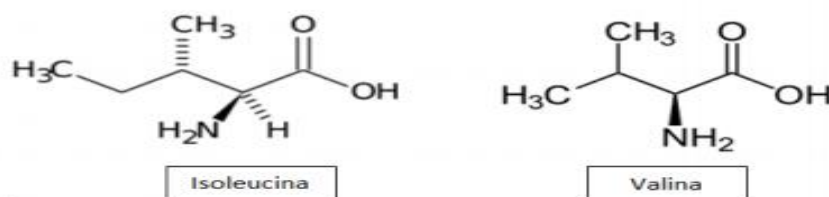
Tanto la ciclooxigenasa-1 como la ciclooxigenasa-2 comparten alrededor de un 60% en la secuencia de aminoácidos, y difieren una de otra en la longitud de la cadena y en los patrones de glicosilación; cada uno de estos monómeros están conformados de tres dominios diferentes: un dominio N-terminal del tipo factor de crecimiento epidérmico, una unidad de fijación a la membrana y un dominio catalítico, con dos sitios adyacentes responsables de la actividad ciclooxigenásica y peroxidásica; en ambas el dominio catalítico presenta un canal hidrófobo en forma de horquilla. Por último, se menciona que la

principal diferencia que existe entre ambas isoformas está localizada en la posición número 523, que corresponde a una isoleucina en la COX-1 y una valina en la COX-2. Esta conformación en los aminoácidos que presentan las isoformas se traduce en un cambio en la longitud de la cadena. (Regulski et al. 2016).

Las isoformas de ciclooxigenasa-1 y ciclooxigenasa-2 presentan un papel muy importante en el organismo, ya que regulan la homeostasis cardiovascular. Ambas enzimas trabajan de una manera opuesta, pero siempre manteniendo una perfecta armonía y equilibrio fisiológico. Por otra parte, la principal actividad de la COX-1 está directamente relacionada con la síntesis y producción de tromboxano tipo A₂, el cual tiene efectos en el organismo, como la agregación plaquetaria, vasoconstricción y proliferación de células musculares lisas. También, la COX-2 es la encargada de la síntesis de prostaciclina en las células endoteliales macrovasculares, obteniendo, así, un efecto opuesto a la ciclooxigenasa-1; esta prostaciclina tiene una acción de relajación en las células musculares lisas vasculares, causando una vasodilatación como tal; además, presenta actividad antiplaquetaria, que actúa sobre los principales receptores plaquetarios. (Oscanoa y Soto, 2015).

Una inhibición selectiva de la ciclooxigenasa-2 puede llegar a ocasionar una ruptura en este delicado equilibrio en la fisiología de la hemostasia. El principal mecanismo que se encuentra implicado en este fenómeno es una disminución relativa en la producción de prostaciclina, mientras que la producción de tromboxanos tipo A₂ queda inalterada. Este cambio, o desequilibrio en el organismo, puede inclinar la balanza, y así favorecer la agregación plaquetaria, aumentando el riesgo a una trombosis y eventos vasculares. (Oscanoa y Soto, 2015).

Figura 5. Estructura de los aminoácidos isoleucina y valina



Nota: Miller, (2017).

Inhibidores específicos de ciclooxigenasa-2.

Los inhibidores específicos y selectivos de la COX-2 pertenecen a una nueva generación de fármacos, que se incluyen dentro de la familia de los AINEs; estos fármacos poseen grandes beneficios farmacológicos, en comparación con otros que se ubican en su mismo grupo terapéutico; estos mismos logran disminuir y erradicar distintos efectos adversos indeseables, entre ellos los gastrolesivos.

La categoría de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, conocidos popularmente como AINEs, comparten entre sí propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas, las cuales son beneficiosas en diversas patologías. Estos fármacos constituyen un grupo heterogéneo de compuestos, los cuales no son relacionados químicamente y que, a pesar de ello, comparten gran cantidad de acciones farmacológicas, terapéuticas y sus respectivos efectos adversos. Los fármacos que se engloban a este grupo terapéutico tienen un mecanismo de acción antiinflamatorio, que radica principalmente en la inhibición de la enzima de ciclooxigenasa, que resulta crítica en el metabolismo de las prostaglandinas. Estas prostaglandinas, en conjunto con los leucotrienos, se liberan en el organismo como respuesta a estímulos o agresiones mecánicas, térmicas, químicas, bacterianas y otras, las cuales contribuyen de forma importante a la patogenia de la inflamación. (González, 2010).

La aspirina es el principal representante de la primera generación de los AINEs, la cual pertenece a un grupo de inhibidores no selectivos. Este fármaco logra bloquear de manera irreversible la enzima por medio de la acetilación del residuo Ser530; como producto de esta acción, se impide el acceso del ácido araquidónico al dominio catalítico.

Como consecuencia de las diferencias estructurales que se presentan entre las isoformas COX-1 y COX-2, se observa un comportamiento distinto y variado cuando existe un bloqueo o una inhibición de la misma. Por esta razón, la ciclooxigenasa-1 pierde por completo su capacidad de ciclooxigenación cuando es acetilada en Ser530, y la ciclooxigenasa-2 conserva en su totalidad la función catalítica, ya que el canal catalítico presente en COX-2 es mucho más extenso que en la isoforma de tipo 1, y esto hace que el ataque por parte de la aspirina no sea tan eficiente. Alrededor del mundo existen otros tipos de inhibidores como el diclofenaco, naproxeno o ibuprofeno, que su mecanismo de acción es desplazar al ácido araquidónico del sitio activo, y otros como el meloxicam o la

nimesulida que no son selectivos, inhiben de forma preferente a la COX-2. (Regulski et al. 2016).

En la segunda generación de este grupo farmacológico tan extenso, conocido como el de los AINEs, se encuentran los fármacos llamados Coxib. Estos medicamentos fueron diseñados con el objetivo principal de bloquear, de una manera selectiva, la isoforma de COX-2, evitando, de este modo, una gran cantidad de efectos adversos que genera la inhibición de la COX-1, obteniendo como resultado un sinnúmero de beneficios terapéuticos. Cualquier fármaco del grupo de los coxib es capaz de inhibir, selectivamente, la forma inducible de la COX casi unas 50 veces más que la forma constitutiva; esto se realiza por medio de una estructura química que es capaz de atravesar en el canal hidrofóbico de mayor tamaño y en el bolsillo lateral, estableciéndose varios puntos de unión. Por último, uno de los principales puntos clave de la alta selectividad, que adquieren estos compuestos, es el estado de oxidación del grupo sulfuro, ya que la reducción de la sulfonamida anula la selectividad de inhibición de la COX-2. (Consalvi, 2014).

En el grupo de los inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2 se pueden encontrar fármacos como celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, etoricoxib, parecoxib y lumiracoxib; estos fármacos actúan de una manera muy débil sobre COX-1, por lo cual no interfieren con el metabolismo citoprotector de las prostaglandinas, y exhiben un perfil de toxicidad gastrointestinal y renal limitado. Los inhibidores de COX-2 se han asociado a un incremento en el riesgo de eventos cardiovasculares, como infartos o ataques al corazón cuando se utilizan en largos períodos; por esta misma razón acerca de los fármacos mencionados anteriormente, el rofecoxib y el valdecoxib fueron ya retirados del mercado farmacéutico a nivel mundial, principalmente por problemas asociados a la seguridad, ya que se vincularon con efectos adversos graves a nivel cardiovascular. También, lumiracoxib se ha retirado en muchos países, debido a que uno de sus efectos adversos sobresaliente es la toxicidad hepática. Sin embargo, el celecoxib, parecoxib y etoricoxib, los cuales son inhibidores específicos o selectivos de la isoforma de ciclooxigenasa-2, siguen estando disponibles para la comercialización y uso alrededor del mundo. Muchos estudios han determinado que los inhibidores de la COX 2 se pueden usar, de una forma

segura y eficaz, en el tratamiento de las manifestaciones reumatológicas de la enfermedad inflamatoria intestinal, con resultados positivos en sus terapias. (Pu et al., 2014).

La gran cantidad de efectos gastrointestinales negativos, relacionados con los AINEs tradicionales, así como también los diversos eventos cardíacos relacionados con los coxibs, han sido una razón para que se explote la investigación de diferentes y nuevas estrategias, para lograr combatir estos efectos adversos, sin modificar la selectividad hacia la COX-2. Además, la gran sobreexpresión de la COX-2 en distintas situaciones patológicas sugiere nuevas indicaciones terapéuticas para sus futuros inhibidores selectivos; entre ellas se pueden mencionar las lesiones nerviosas, la enfermedad del asma, el parto prematuro, así como el tratamiento de ciertos adenomas y carcinomas, o como quimiopreventivo de estos. (Consalvi, 2014).

Relación de la ciclooxigenasa-2 y el cáncer

De las prostaglandinas, que son el producto directo de las ciclooxigenasas, la implicada en el proceso de inflamación es la PGE2. Las prostaglandinas funcionan en el organismo como mediadores celulares que se encargan de distintos efectos biológicos; se encuentran directamente involucradas con la regulación de diferentes procesos de adhesión, crecimiento y diferenciación celular; por otra parte, también intervienen en la respuesta inflamatoria, logrando aumentar la permeabilidad en los tejidos, obteniendo una vasodilatación y además, otros procesos que dan lugar para combatir la infección o reparar el tejido dañado. (García, 2017).

Las prostaglandinas son liberadas en el foco dañado, que se presenta en cualquier tejido o estructura del organismo; de allí, poco a poco se acumulan induciendo una respuesta vascular. Si se tiene una inflamación de tipo crónica puede existir una sobreexpresión de prostaglandinas, y esto puede ocasionar que se mande una señal celular inadecuada, que conlleva a un crecimiento celular poco controlado y reducción de la apoptosis. Estas moléculas se encuentran alteradas y aumentadas en diferentes procesos como los mitóticos, de proliferación y adhesión celular, por lo que se puede afirmar que las prostaglandinas están directamente relacionadas en la patogénesis del cáncer, ya que sus niveles de expresión, en conjunto con los niveles de la isoforma de COX-2, se encuentran altamente elevados en los procesos neoplásicos. (Krishna, 2010).

Cuando existe una inflamación en el cuerpo humano, especialmente crónica, contribuye de cierta manera al desarrollo y crecimiento del cáncer, ya que la señal inflamatoria propicia condiciones favorables para los diferentes tumores; como consecuencia de esto se crean muchas especies reactivas que dañan el ADN, ocasionando múltiples mutaciones, lo que hace que las células tumorales puedan adquirir resistencia a la apoptosis, y también la capacidad de proliferar de una forma incontrolada. Por otra parte, los mecanismos de acción relacionados en un proceso inflamatorio ayudan o facilitan la liberación de los factores de crecimiento en el entorno del tumor, y como resultado de esta acción la proliferación celular y promoción del cáncer son rápidamente acelerados. (Regulski et al., 2016).

En el tejido tumoral, así como también ocurre en una infección o lesión, se llega a desarrollar un entorno ácido y de hipoxia que ocasiona progresivamente una muerte celular; como respuesta a esto, el cuerpo activa de una cascada varias señales que llevan a la reparación y regeneración de tejidos, permitiendo que las células tumorales logren su objetivo, el cual es sobrevivir. Las diferentes células inmunes, que se presentan en el tumor, liberan lentamente citoquinas proinflamatorias; entre ellas se pueden mencionar: TNF-alfa, IL1-beta, IL6 e IL8, las cuales impulsan al proceso inflamatorio secundario, que proporcionará aún más el desarrollo del cáncer. (Regulski et al. 2016).

Existe gran cantidad de evidencias acumuladas alrededor del mundo, que se ha dado por medio de diversos estudios poblacionales, casos, controles y gran cantidad de ensayos clínicos, los cuales hacen mención sobre el uso constante de los inhibidores de ciclooxigenasa-2 en lapsos de tiempo que van de 10-15 años; estos logran reducir entre el 40 y el 50% el riesgo relativo de desarrollar cáncer colorrectal. Este grupo farmacológico promovió la regresión de adenomas preexistentes en pacientes que padecen de poliposis adenomatosa familiar; esto se debe a que el blanco primario que presentan los AINEs es el de la inhibición de las ciclooxigenasas; gran cantidad de tumores, como el de pulmón y mama, además del colorrectal, tienen elevados niveles de expresión de COX-2 y de producción de PG97-105, y estas células tumorales también presentan factores intrínsecos como las mutaciones de los protooncogenes, y como resultado de esto se obtiene la alteración de sus respectivas vías de señalización. Existen otros factores del microambiente

tumoral, que pueden estimular y aumentar la sobreexpresión de COX-2, entre ellos la hipoxia y los estímulos inflamatorios. (Peluffo 2010).

Figura 6: Órganos que presentan una sobreexpresión de COX-2 frente a lesiones malignas

Órgano	Preneoplasia	Cáncer
Colon	Adenoma	Adenocarcinoma
Estómago	Metaplasia	Adenocarcinoma
Esófago	Esófago de Barret	Adenocarcinoma Carcinoma escamoso
Hígado	Hepatitis crónica	Hepatocarcinoma
Vías biliares	Hiperplasia ductal	Colagiocarcinoma
Páncreas	Neoplasia intraepitelial	Adenocarcinoma
Cabeza y cuello	Leucoplasia	Cardinoma escamoso
Pulmón	Hiperplasia adenomatosa atípica	Adenocarcinoma Carcinoma escamoso
Mama	Carcinoma ductal <i>in situ</i>	Adenocarcinoma
Vejiga	Displasia	Cardinoma transicional
Cérvix	Neoplasia intraepitelial	Carcinoma escamoso
Piel	Queratosis actínica	Cardinoma escamoso

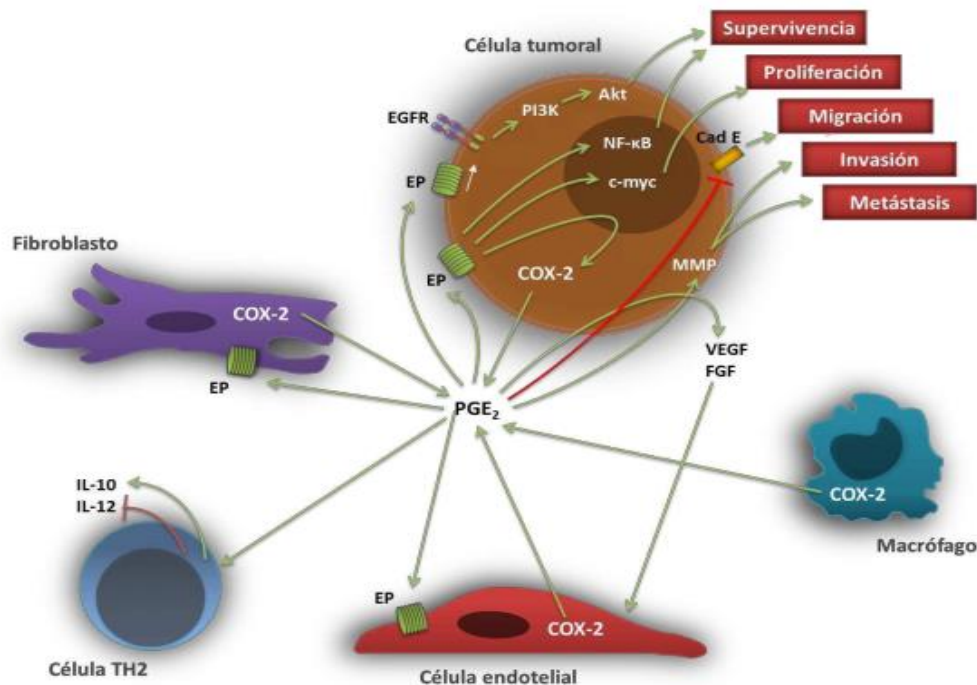
Nota: Grau (2005).

La PGE2 es el prostanoide más abundante detectado en la mayoría de los procesos carcinogénicos. Según muchos estudios realizados en distintos modelos, tanto *in vivo* como *in vitro*, se logra determinar que las prostaglandinas E2, que actúan predominantemente a través de la activación de sus receptores EP, localizados en la membrana plasmática, promueven la supervivencia, estimulan la proliferación celular, la motilidad, e inducen la angiogénesis, suprimiendo, así, la respuesta inmune antitumoral. Estos receptores mencionados han sido vinculados en el desarrollo y crecimiento de diversos tumores. La estimulación constante de los receptores tipo EP2 y EP4 activa la transcripción de la ciclina D1 y c-myc mediada por el complejo TCF-catenina β , provocando un incremento en la biosíntesis de estrógenos, y con ello la proliferación de células tumorales. (Peluffo, 2010).

En la siguiente imagen se puede observar cómo la COX-2 puede expresarse tanto en las células tumorales, así como también en otras células que pertenecen al microambiente tumoral. Las prostaglandinas de tipo E2 ejercen sus efectos a través de sus receptores EP,

cuyas vías de transducción de señales pueden interactuar con las de receptores de factores de crecimiento, como el factor de crecimiento epidérmico. (Peluffo, 2010).

Figura 7. Efectos protumorigénicos de la expresión de la COX-2 y la producción de PGE₂



Nota: Peluffo (2017).

Mecanismos de acción anticarcinogénica de los inhibidores de ciclooxigenasa-2.

Efectos antiproliferativo y proapoptótico.

Actualmente existen diversas pruebas, tanto *in vivo* como *in vitro*, que documentan la efectividad de los inhibidores de ciclooxigenasa-2 como inductores de la apoptosis; probablemente es el efecto más importante, incluso por encima de la inhibición de la proliferación. En una comparación directa del efecto de 6 diferentes tipos COXIB, en este caso los utilizados fueron nimesulida, meloxicam, etodolac, rofecoxib y celecoxib, sobre unas líneas celulares que se derivan del cáncer de colon, y ha proporcionado los siguientes resultados: todos los inhibidores de COX-2 utilizados lograron suprimir de una manera muy eficiente la síntesis de prostaglandinas, pero existe una diferencia entre ellos cuando se pone a prueba la capacidad de inhibir la proliferación e inducir apoptosis. Se establece que el efecto inhibidor de la fosforilación de la quinasa antiapoptótica Akt puede ser la causa de

esta diferencia, ya que la fosforilación de la enzima Akt fue descrita en las líneas celulares derivadas de cáncer de próstata LNCaP, las cuales son andrógeno-dependientes y PC-3 que son andrógeno-independientes. Las diferentes líneas celulares, que son derivadas de tumores neuroectodérmicos primitivos, resultan mucho más sensibles al efecto antitumoral que presenten los fármacos de celecoxib, en comparación con el rofecoxib, pudiéndose relacionar este resultado directamente con el efecto inhibidor de la fosforilación de Akt, así como también su efecto inductor de la caspasa-3, que es la promotora de apoptosis; este mecanismo solo es observable en las células que son tratadas con celecoxib. Por lo tanto, se ha llegado a la conclusión de que los diferentes requerimientos estructurales para inhibir la COX-2 son diferentes de los necesarios para inducir apoptosis. (Grau, 2005).

Efecto antimetastásico.

La metástasis es el proceso donde ocurre una propagación de células cancerígenas a un órgano o tejido sano, distinto de aquel donde se inició; esta propagación ocurre generalmente por medio de la vía sanguínea o linfática, y provoca aproximadamente el 98% de las muertes por cánceres no detectados. Las metástasis son principalmente detectadas en los órganos más irrigados, tales como son cerebro, pulmones, hígado, huesos y glándulas suprarrenales. Uno de los principales puntos indispensables que son necesarios para el crecimiento de los tumores, desarrollo y la producción de sus metástasis es la formación de una nueva red de los vasos sanguíneos, conocida como angiogénesis. En las nuevas terapias antitumorales se busca erradicar dicho evento, para lo cual se han comenzado a emplear fármacos inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2, tales como el celecoxib. La isoforma de COX-2 se encuentra aumentada en distintos tipos de cáncer, y su bloqueo por parte de los inhibidores de ciclooxigenasa-2 tiene un rol importante en la disminución de la metástasis hematogena del cáncer. (Khanfir et al., 2013).

La relación que existe entre las prostaglandinas y la capacidad de adhesión celular a las proteínas, que se encuentran presentes en la matriz extracelular, fue investigada y descrita por medio de diferentes experimentos de transfección de COX-2 a cultivos de células intestinales. Las células transfectadas presentan una sobreexpresión de COX-2, observándose diversos cambios fenotípicos, entre ellos una expresión disminuida de E-cadherina, la cual corresponde a una molécula esencial para el proceso de adhesión y

comunicación intercelular, desarrollando el incremento de la capacidad de sobrevivir adherida al matrigel, y vinculada directamente con una mayor capacidad para producir metástasis. La inhibición de la migración, lograda a través de la utilización de los inhibidores de COX-2, es reversible con la adición de las prostaglandinas tipo E2. Por otra parte, en un modelo de células derivadas de cáncer de mama y cáncer de colon, se observó que indometacina, celecoxib son capaces de reducir la capacidad metastásica de estos tumores. (Grau, 2005).

Figura 8. Cómo se realiza el proceso de metástasis en el organismo



Nota: Sánchez (2013).

Inhibición de la angiogénesis.

La capacidad que tiene el tumor de progresar desde un fenotipo no angiogénico a uno angiogénico es elemental en el desarrollo del cáncer. Cuando aumenta una prevalencia de factores proangiogénicos sobre los antiangiogénicos, se comienza a generar en el organismo la angiogénesis y, con ella, la expansión tumoral; este proceso ocurre a través de una serie de diferentes etapas: como primer paso, las células tumorales del cuerpo expresan una mayor cantidad de proteínas angiogénicas, como factor de crecimiento vascular endotelial, o también el factor de crecimiento fibroblástico 2; posterior

a esto, lo hacen las células estromales. Seguidamente, disminuye la expresión de inhibidores endógenos de la angiogénesis en ambos tipos celulares; la respuesta angiogénica se da en condiciones tanto de hipoxia como de isquemia; el factor de crecimiento endotelial vascular, en su mecanismo de acción, aumenta la permeabilidad vascular, colaborando como un importante factor antiapoptótico en las células endoteliales de los nuevos vasos sanguíneos formados, estimulando la capacidad metastásica del tumor en formación. El factor de crecimiento endotelial vascular-A es el más esencial en la angiogénesis, ya que estimula la síntesis de proteasas, migración y proliferación de las células endoteliales. Existen diversas investigaciones, donde se bloqueó la expresión factor de crecimiento endotelial vascular, por medio de la utilización de fármacos antineoplásicos como el sorafenib, que interactúan de manera directa con el receptor de tirosina quinasa KDR o VEGFR-2 y se obtuvo como resultado una disminución casi completa de la angiogénesis. (Vargas et al., 2014).

Se ha investigado por años el efecto quimiopreventivo que tiene el uso de antiinflamatorios selectivos o específicos sobre el crecimiento tumoral, ya que la expresión elevada de la enzima de Ciclooxygenasa-2 ha sido detectada en una gran cantidad y tipos de tumores, dada su expresión inducida por mitógenos, citoquinas y promotores de tumores, muchos resultados de estas investigaciones demuestran que la sobreexpresión de COX-2, bajo determinadas condiciones, facilita la formación de tumores mediante variados mecanismos, entre ellos la angiogénesis. (Vargas et al., 2014).

La inhibición de la angiogénesis es uno de los mecanismos de gran importancia que presentan los COXIB. En la mayoría de las investigaciones sobre los modelos de neoangiogénesis realizadas *in vivo*, la ciclooxigenasa-2 parece ser la fuente principal de las prostaglandinas, mientras que la ciclooxigenasa-1 no desempeña ningún papel sobresaliente, hecho que contrasta con los modelos de cultivos celulares *in vitro*, en los que se sugiere que sí puede resultar importante. La función de las isoenzimas de la COX fue determinada con los diferentes inhibidores selectivos, dando como resultado que todos los fármacos capaces de inhibir la isoforma de COX-2 producen una disminución de la neovascularización; además de esto, se adquiere evidencia experimental de que las

prostaglandinas tipo E2, que son producidas por el huésped, y las cuales actúan a través de los receptores tipo EP3, son fundamentales para llevar a cabo este proceso. (Grau, 2005).

El rol de la COX-2, en el proceso de neoangiogénesis, se lleva a cabo por medio de un efecto regulador directo sobre la proliferación y apoptosis de las células endoteliales, así como también un efecto indirecto, que es regulado por la inducción de factores proangiogénicos, como el factor de crecimiento endotelial vascular. En la quimioprevención, es importante cuidar el hecho de que la neoangiogénesis tumoral anómala se inicia en las etapas preneoplásicas. Las prostaglandinas, que son derivadas de la COX-2, pueden estimular la síntesis y secreción del factor de crecimiento endotelial vascular por medio de células como los fibroblastos y macrófagos; cuando el factor de crecimiento endotelial vascular logra inducir la sobreexpresión de COX-2 en las células endoteliales humanas, forma un bucle de señalización molecular de gran importancia capital para la angiogénesis. (Grau, 2005).

Papel de los fibroblastos.

En la sobreexpresión de COX-2, específicamente en las lesiones preneoplásicas, como los pólipos adenomatosos, la mayoría de las veces se localiza en el estroma, principalmente en las células inflamatorias, como fibroblastos y macrófagos. Los fibroblastos realizan un papel de gran importancia hasta ahora conocido en la carcinogénesis. En los cultivos humanos de estas células, obtenidos mediante un procedimiento de biopsia de colon afectado por un carcinoma y sus áreas adyacentes al tumor, hay una capacidad de expresión de COX-2 y secreción de prostaglandinas, cuantitativamente bien diferenciadas en respuesta a interleucina-1B; este resultado se interpreta como una prueba de su papel como fuente de prostaglandinas en el debido proceso carcinogénico; esta capacidad de producir COX-2 frente a tumores se ve alterada cuando los fibroblastos logran entrar en su fase proliferativa. (Grau, 2005).

Se ha investigado este fenómeno descrito anteriormente, observando que estas células también son capaces de producir y secretar un factor llamado 5-MTP que realiza una inhibición de la expresión de la COX-2 frente a diferentes estímulos de citocinas y factores de crecimiento; además, a esto induce una intensa inhibición de la angiogénesis. Una de las principales funciones de los fibroblastos es que pueden adquirir características

específicas de un órgano; por ejemplo, en el estroma mamario las prostaglandinas de tipo E2 estimulan la síntesis de aromataasa, las cuales son la fuente principal de estrógenos en mujeres postmenopáusicas, y de este modo el estroma actúa como fuente microrregional del mitógeno más potente conocido para el tejido glandular mamario. (Solís et al., 2015).

Inhibición de los macrófagos.

El pequeño ambiente tumoral está formado no solo por células malignas, sino que también se pueden encontrar otros tipos de células residentes y células de linaje hematopoyético infiltradas, entre ellas los macrófagos, neutrófilos, linfocitos y mastocitos. Todos estos diferentes tipos de células ocasionan un lugar único de interacción entre los leucocitos del hospedero y las células dañadas, lo cual sugiere ciertas características inmunogénicas del tumor. Estudios hechos actualmente, confirman que existe una relación positiva entre la presencia de leucocitos intratumorales y la supervivencia del paciente. Por otra parte, los macrófagos, que son directamente asociados a tumores, integran la población más abundante que infiltra estas diferentes neoplasias, y participan tanto en el control como en la progresión maligna del cáncer. (Solís et al., 2015).

Los macrófagos son un amplio grupo heterogéneo de células que presentan una gran plasticidad, las cuales tienen la capacidad de elaborar gran cantidad de diferentes funciones, entre ellas la fagocitosis de células y microorganismos, eliminación de células senescentes, detritus y cuerpos extraños, regulación de la hematopoyesis, presentación de antígenos para montar una respuesta inmunitaria específica, secreción de alrededor de 100 productos biológicamente activos, actividad antitumoral citotóxica y citotáctica, reparación y regeneración de tejidos; por último, los macrófagos tienen interacción bidireccional con los linfocitos y participación en la homeostasis del hospedero.

Estas células se diferencian por sus distintos tipos funcionales; uno de ellos es el de los macrófagos antagónicos: el macrófago M1, que es especialmente activado, y el M2, que corresponde a un macrófago alternativamente activado. Los macrófagos asociados a tumores son conformados por un fenotipo alternativamente activado, y muestran principalmente acciones oncogénicas, contribuyendo con el microambiente, la supervivencia, la proliferación y la diseminación de las células malignas. Una gran cantidad

de este tipo de macrófagos suele relacionarse directamente con un mal pronóstico. (Solís et al., 2015).

La presencia de un grupo de células inflamatorias peritumorales se ha convertido en prueba de que el sistema inmunitario está presente y provoca algún tipo de acción antitumoral en el organismo, pero también se puede interpretar como un ayudante en la progresión tumoral. Para la activación de macrófagos en el cuerpo humano, se tiene que realizar una liberación de grandes cantidades de factor de crecimiento endotelial vascular, citocinas y enzimas proteolíticas; estas sustancias se vinculan directamente con la angiogénesis peri e intratumoral.

La respuesta humoral, por parte del organismo contra antígenos solubles tumorales, induce a un incremento de la proliferación tumoral, y los inmunocomplejos colocados en la matriz extracelular son los encargados de la activación de los macrófagos. Por otra parte, mucinas segregadas por las células de cáncer de colon son capaces de provocar, de una manera dosis-dependiente, la expresión de ARNm y proteína de COX-2 en los macrófagos, produciéndose síntesis de prostaglandinas tipo E2 y, seguida a esto, la activación macrofágica, con la consiguiente secreción de factor de crecimiento endotelial vascular y otros tipos de citosinas. La utilización de un fármaco inhibidor de la COX-2, justo antes del momento donde se realiza la activación de los macrófagos, es completamente capaz de impedir este proceso, así como también los efectos de dicha activación no se reproducen por la adición exclusiva de PGE2. La COX-2 desempeña un papel importante en la activación macrofágica, y los inhibidores específicos de la COX-2 pueden antagonizarla, logrando un efecto antitumoral. (Solís et al., 2015).

Efecto inmunomodulador.

Las prostaglandinas ejercen un efecto inmunomodulador de gran importancia en el organismo, ya que ayudan con el escape de los tumores al sistema de inmunovigilancia por medio de la respuesta humoral en detrimento de la respuesta celular. En diferentes tipos de cultivos en los linfocitos T se logró comprobar que la ciclooxigenasa-2 es englobada en un conjunto de genes con una reacción inmediata la cuales se encargan de activación linfocitaria, y que los inhibidores específicos de ciclooxigenasa-2 NS-398 en conjunto con el celecoxib son altamente capaces de interferir esta activación. Existen una gran cantidad

de estudios in vivo que demuestran que la inhibición de la COX-2 es eficaz para restaurar la inmunidad celular antitumoral por medio de la disminución de IL-10 que es inmunosupresora y el incremento de la IL-12 la cual tiene actividad inmunoestimuladora. Las investigaciones más actuales han identificado y relacionado las células dendríticas fundamentales en la regulación de este proceso, estas células son capaces de expresar COX-2 y sintetizar prostaglandinas de tipo E₂ que provoca e induce la producción de IL-10, que a su vez inhibe a la IL-12, y la subsiguiente inhibición funcional de las células dendríticas. La inhibición de la COX-2 produjo los efectos contrarios, inhibiendo la síntesis de PGE₂, disminuyendo la IL-10, incrementando la cantidad de IL-12 y como resultado de todo ello restaurando la función de las células dendríticas. La inhibición de la COX-2 tumoral podría prevenir la anulación funcional de las células dendríticas inducida por los diferentes tumores. (Grau, 2005).

Inhibición de la evasión inmune.

Se ha observado con el paso del tiempo que los fármacos antiinflamatorios no convencionales, conocidos como los inhibidores selectivos o específicos de la COX-2 logran suprimir la evasión inmune en el tumor, ya que como parte de su mecanismo los inhibidores de la isoforma de COX-2 logran sensibilizar las respuestas inmunes de tipo 1 por medio la inhibición de macrófagos M2, células reguladoras T, células supresoras derivadas de mieloides; mejora de células dendríticas, asesino natural y las respectivas funciones de los linfocitos T citotóxicos. El uso continuo de este tipo de fármacos podría resultar efectivo o de gran ayuda en una disminución significativa del riesgo para cada tipo de cáncer con valores de: 71% para el cáncer de mama, 55% para el cáncer de próstata, 70% para el cáncer de colon, 79% para el cáncer de pulmón y un 68% reducción de riesgo para los cuatro cánceres, ya que gran cantidad de investigaciones demuestran que los fármacos que tienen la capacidad de bloquear la COX-2 presentan un gran potencial para la quimioprevención en el cáncer. (Liu et al., 2015).

Las prostaglandinas E₂ disminuyen en gran cantidad la producción de las quimiocinas inflamatorias, específicamente las CCL₃ y CCL₄, las cuales están mediadas por los receptores de prostaglandinas EP₂ y EP₄, logrando evitar la acumulación excesiva de células inmunes activadas. El resultado de un estudio realizado determinó que los

inhibidores de la COX-2 y el antagonismo del receptor EP₄ ayudan a las funciones de los asesinos naturales, las cuales son indispensables para el control de la enfermedad metastásica.

En experimentos que se realizan *in vivo*, se logra observar cómo las células asesinas son indispensables para los diferentes efectos terapéuticos de los inhibidores de la COX-2; además de esto, las células tumorales mamarias, que fueron tratadas con los diferentes inhibidores de la COX-2 resultaron mucho más sensibles a la lisis mediada por las células asesinas. Por otra parte, la expresión de ligandos inhibitorios para las células asesinas descendió, y los ligandos que son estimuladores aumentaron mediante el tratamiento con estos fármacos mencionados anteriormente, o también con los antagonistas del receptor EP₄. (Liu et al., 2015).

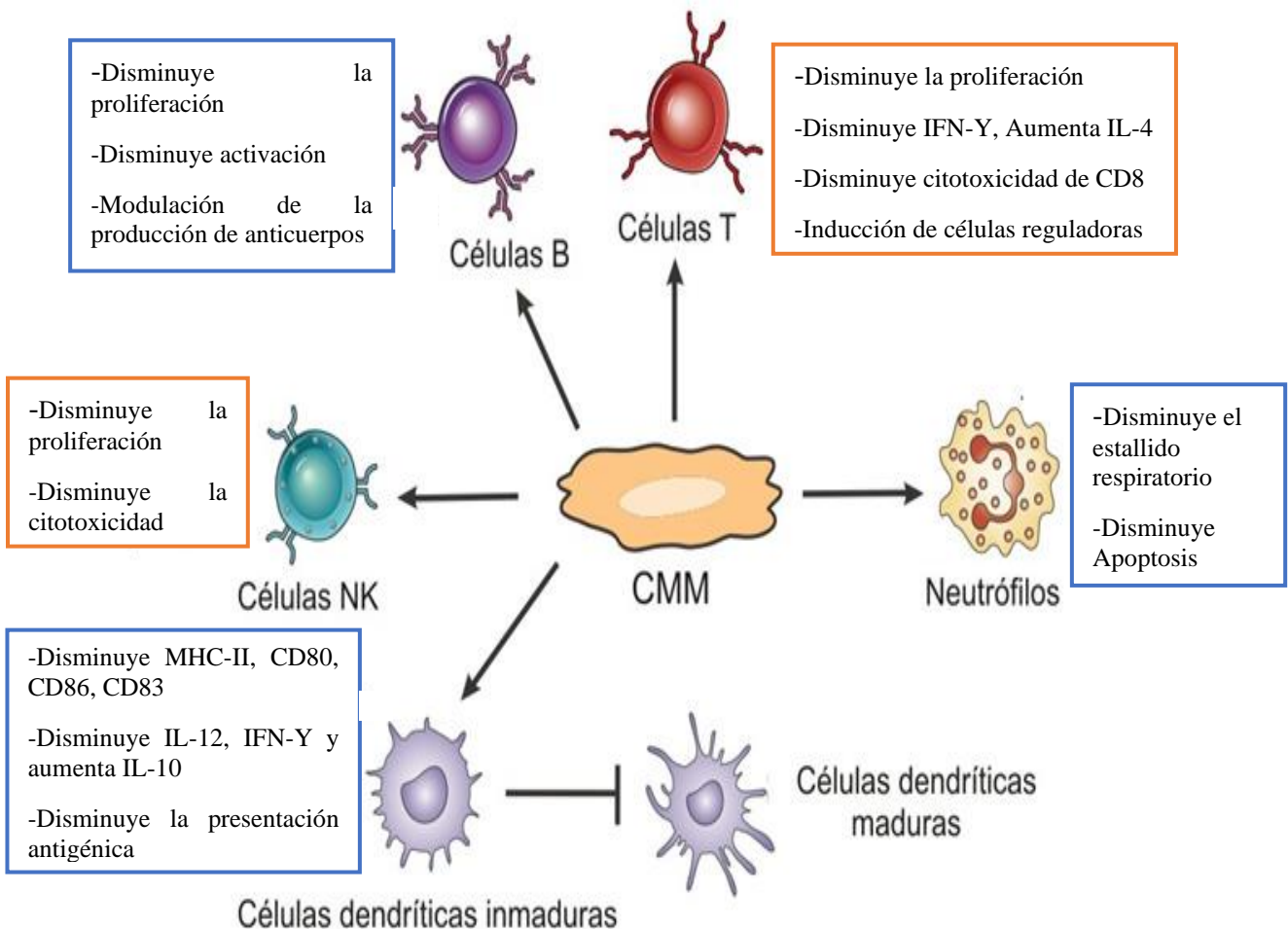
La inhibición de la isoforma de COX-2 puede llegar a ocasionar la pérdida de las principales características que presentan los macrófagos M₂ de los macrófagos relacionados con tumores, ayudando a prevenir la metástasis del cáncer de mama. Es amplia la cantidad de investigadores, quienes proponen que la inhibición de la célula mieloide COX-2 puede lograr aumentar y potenciar la citotoxicidad tumoral mediada por CTL, proporcionando un nuevo enfoque terapéutico en la terapia del cáncer de mama. También se menciona que el inhibidor específico o selectivo de COX-2 tiene la capacidad de inhibir la diferenciación de macrófagos M₂ en los humanos, según lo determinado por la disminución de las expresiones CD14 y CD163 y el aumento de la producción de TNF γ . Al mismo tiempo, el bloqueo de COX-2 modifica el fenotipo de los macrófagos asociados a tumores de M₂ a M₁ en pólipos del ratón. (Liu et al., 2015).

Esta acción inhibitoria, que se realiza por medio de los fármacos inhibidores de la isoforma COX-2, conocidos en el mercado como COXIB, ayuda a potenciar las respuestas inflamatorias de las citoquinas de los macrófagos, pero asimismo reduce la secreción de IL-10, lo que puede llegar a generar un microambiente tumoral, el cual contribuye con las respuestas inmunes Th1, que se confirmaron por las células T reguladoras, que se encuentran reducidas, así como también las células supresoras derivadas de mieloides en la masa tumoral de ratones alimentados con Celecoxib; estos ratones tratados resultaron con una interrupción de la función de los macrófagos relacionados con tumores, que es similar a

la de los macrófagos M2, logrando mejor la supervivencia que tienen las células T y la vigilancia inmune.

Las prostaglandinas de tipo E₂ se relacionan directamente con las respuestas celulares específicas de antígeno, tanto de las células T como de las células presentadoras del antígeno, ya que se observó una reversión de la inhibición por el pretratamiento de ambas con el inhibidor de la COX-2; estos fármacos debilitan la actividad que tienen las células Treg y la expresión de Foxp3, que se encuentran localizadas en los linfocitos infiltrantes de tumores y aumentan las respuestas antitumorales, que aún retrasan el crecimiento tumoral primario. (Liu et al., 2015).

Figura 9. Propiedades inmunomoduladoras que presentan las células madres mesenquimales



Nota: Miranda et al. (2015).

Relación de los receptores de prostaglandina tipo E₂ (PGE₂) con la supresión de la inmunidad innata y adaptativa.

Los receptores de las prostaglandinas E₂ ayudan de una manera eficiente con la evasión inmune y la resistencia a la inmunoterapia en diferentes tipos de cáncer. Se ha determinado que estos aumentan los linfocitos protumorigénicos tipo 2. La ciclooxigenasa-2, específicamente las prostaglandinas E₂, se han considerado actualmente como un producto de gran importancia, y también un modulador esencial de macrófagos activados durante largos periodos. Los macrófagos asociados a tumores son una pequeña población fundamental de células inmunes infiltrantes de tumores, las cuales han evolucionado exponencialmente, con un futuro prometedor para la inmunoterapia contra el cáncer. El inhibir, o bien obstaculizar la polarización de los macrófagos hacia un fenotipo M2 protumoral, o mejor aún, reprogramar los M2 como macrófagos asociados a tumores, hacia el subtipo M1, se considera una estrategia anticancerígena efectiva. Esta vía, donde se pueden obtener ciclooxigenasa-2 y prostaglandinas, promueve la diferenciación de macrófagos M2. Los macrófagos son relacionados con la supresión inmune, por medio de una mayor infiltración de células T reguladoras CD4 + CD25 + y una función reducida de células T citotóxicas. (Holt et al., 2011).

Las células asesinas naturales, que se encuentran en el interior de cada cuerpo humano, son un agrupamiento de linfocitos que relacionan y participan en la inmunidad innata; este tipo de células expresa todos los receptores PGE₂ EP y la PGE₂, que son segregados de tumores, los cuales son una barrera de gran importancia para lograr el éxito de la muerte mediada por células asesinas naturales. Las prostaglandinas E₂ disminuyen el potencial que tienen las células asesinas naturales para migrar, promueven efectos citotóxicos y liberación del interferón. Se ha demostrado que los principales receptores de las células asesinas: NKG2D, CD16 y los receptores de citotoxicidad natural: NKp30, NKp44, NKp46 se encuentran inhibidos por las prostaglandinas E₂. Esta capacidad de inhibir las células asesinas se realiza por medio de una acción sobre los receptores EP₂ y EP₄. (Holt et al., 2011).

Las células dendríticas presentes tienen la capacidad de llegar a salvar la inmunidad innata y adaptativa, colaborando en ambas respuestas. La ciclooxigenasa-2 se ha llegado a

convertir en un inmunomodulador esencial de la biología de las células dendríticas, ya que logra ejercer una actividad inhibitoria, así como también una disminución en la maduración de estas células y su respectiva expresión de moléculas MHC de clase II, las cuales tienen la capacidad de presentar antígeno y activar células T.

Mientras se lleva a cabo este proceso, las prostaglandinas E2 aumentan lentamente la producción de IL-10 endógena, que se encarga de regular las funciones de las células dendríticas. Las prostaglandinas de este tipo regulan el funcionamiento de las células dendríticas por medio de diferentes subtipos de receptores EP₂ y EP₄. Cuando se dirige la señalización de estos receptores, se puede generar un mecanismo poderoso para modular la actividad de las células dendríticas. (Martinet et al., 2010).

Una sobreexpresión de COX-2 en el organismo puede comenzar y estimular la carcinogénesis, por medio de la inhibición de la proliferación de linfocitos B y T, especialmente de las células T asesinas naturales, limitando la actividad antineoplásica, que está vinculada directamente con la inmunosupresión. Se ha determinado a la ciclooxigenasa-2 como un factor de resistencia, frente a la citotoxicidad inducida por las células T específicas de antígeno activadas. El aumento en grandes cantidades de COX-2 disminuye la liberación de interferón-gamma, que está presente en las células T específicas de antígeno expuestas a sus objetivos celulares respectivos, aumentando, así, la liberación de interleucina-4, indolamina 2,3-dioxigenasa por parte de las diferentes células tumorales. (Martinet et al., 2010).

Las células supresoras de tumores se encuentran presentes en muchos tipos de cáncer; estas células tienen como función bloquear la inmunidad adaptativa al inhibir la activación de las células T, específicamente las CD4 + y CD8 +; también bloquean la inmunidad innata, a través de la inhibición de las células asesinas naturales.

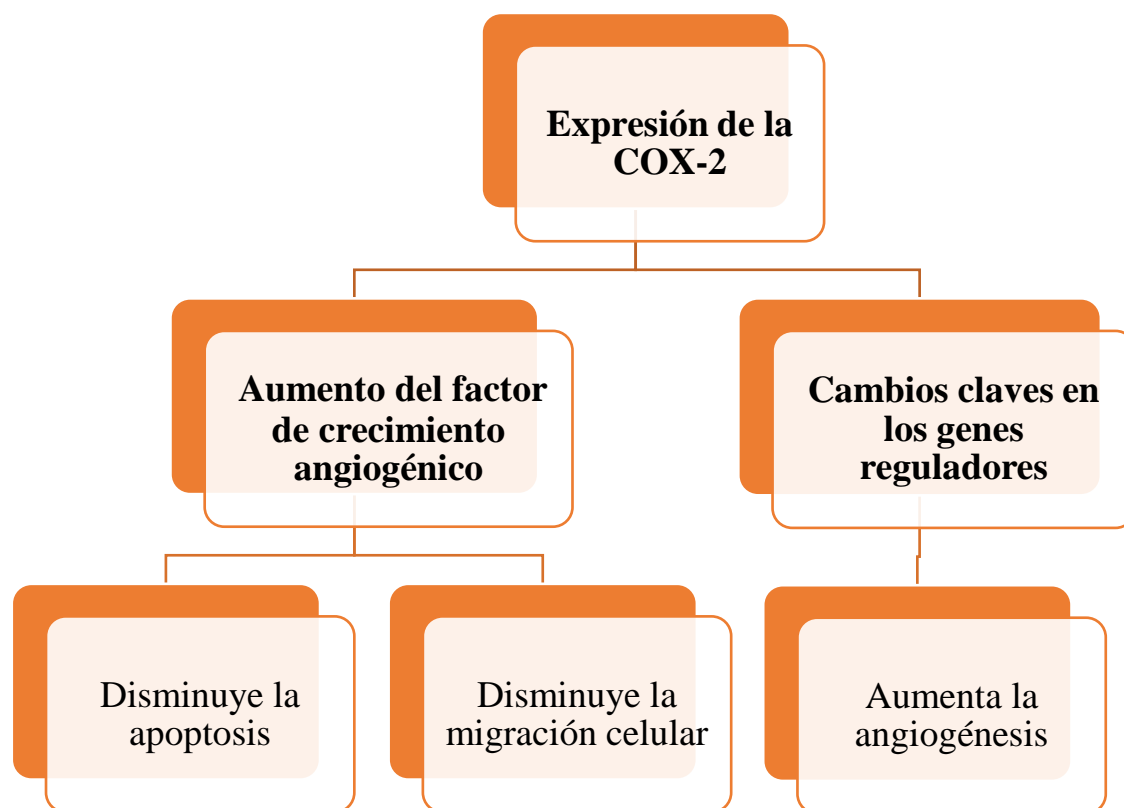
Por otra parte, una vez que se genera un tumor, la producción y liberación de células tumorales de ciclooxigenasa-2 mantienen en altas concentraciones las células supresoras de tumores, que tienen como función principal el bloqueo más prolongado de la inmunidad tumoral, lo que permite que las células malignas logren proliferar sin ningún tipo de interferencia del sistema inmune. Esto genera una justificación, para la orientación

terapéutica de la expresión de COX-2 y la síntesis de prostaglandinas inducida por el estrés, para impulsar la vigilancia inmunológica y la inmunoterapia del cáncer. (Liu et al., 2015).

Acción de la ciclooxigenasa-2 en los tres tipos de cáncer más relevantes

Como se ha mencionado anteriormente, la COX-2 presenta un papel de gran importancia en diversos pasos necesarios para la progresión del cáncer. Esta isoforma aumenta la proliferación de las distintas células mutadas, favoreciendo la promoción del tumor y afectando, de manera directa, tanto a la muerte celular programada como a la eficacia de las terapias antineoplásicas. La sobreexpresión de COX-2 ha sido identificada en muchos tipos de cáncer; por esta misma razón, la combinación de compuestos que disminuyan su función en conjunto con agentes anticancerígenos popularmente ya utilizados en la clínica, están siendo estudiados y analizados para mejorar la efectividad del tratamiento en diversas neoplasias. (García, J., 2017).

Figura 10. Efectos en el organismo de una sobreexpresión de ciclooxigenasa-2



Nota: Elaboración propia.

COX-2 y el cáncer de mama.

El cáncer de mama es una de las principales causas de muerte registradas a nivel mundial, ocasionadas por neoplasias malignas en las mujeres. Se han realizado grandes avances en el diagnóstico y el tratamiento de esta patología, pero aun así no ha sido suficiente su progreso en la Medicina, quedando problemas de índole clínico y científico por resolver. Estos problemas están correlacionados con la detección de potenciales pacientes que son susceptibles a los tratamientos preventivos, la determinación de las principales causas de progresión y la recurrencia en este cáncer, así como también la selección del tratamiento eficaz y seguro, previniendo la resistencia a la terapia oncológica. Cada uno de estos principales problemas es bastante complicado de resolver, por el motivo de que el cáncer mamario no es una patología única, sino heterogénea, tanto a nivel molecular como clínico. (Mazhar, Ang y Waxman, 2006).

Una investigación realizada sobre la expresión génica de un gran número de tumores por diversos grupos de estudio, y de una forma independiente, permitió la clasificación del cáncer de mama en cinco subtipos diferentes a nivel molecular: 1) basal, 2) luminal A, 3) luminal B, 4) positivo para HER2, pero negativo para el receptor de estrógeno y 5) de mama normal. Estos grupos son observables en las fases tempranas de la carcinogénesis mamaria, lo que genera distintas rutas para la progresión de cada uno de ellos. En un modelo lineal del cáncer de mama se da inicio con la hiperproliferación ductal, evolucionando hacia carcinoma *in situ*, carcinoma invasivo y finalmente metastásico. Una de las acciones más críticas y menos comprendidas, en el desarrollo y progresión del cáncer mamario, es la transición entre el CDIS y el invasivo a una diseminación metastásica. Actualmente, no se encontraron pruebas de componentes genéticos subyacentes en dicha transición, lo que sugiere modificaciones epigenéticas o factores paracrinos aportados por el estroma. (Mazhar, Ang y Waxman, 2006).

El cáncer de mama es una de las patologías donde más se ha investigado su relación directa con la expresión de esta enzima. Los altos niveles de la COX-2, principalmente de las prostaglandinas E₂, la cual corresponde a uno de los 17 principales productos de esta isoforma, se pueden observar altamente elevados en los tejidos cancerosos. Cuando se habla de tejido mamario fisiológico, esta enzima es indetectable, pero su expresión se ve

aumentada en un porcentaje que se encuentra entre un 63-85% ante fases pre-malignas o carcinomas ductales; uno de los tipos más comunes de cáncer de es el de mama.

En tumores ya desarrollados, la COX-2 se encuentra aumentada en diferentes líneas celulares de cáncer; una de ellas es la línea metastásica altamente invasiva MDA-MB-231; una sobreexpresión de ciclooxigenasa-2 se puede encontrar preferentemente en aquellos casos de receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico positivo, así como también en aquellas células que poseen distintas mutaciones como, por ejemplo: la mutación en la proteína Ras, una predisposición genética de esta neoplasia. Este efecto recae en la activación de algunas quinasas como la p38, janus quinasa, y de vías metabólicas que estimulan la transcripción de la COX-2; como producto de esta sobreestimulación, se ven directamente afectadas distintas vías de señalización en el organismo donde se encuentra involucrada esta enzima de ciclooxigenasa-2. (Mazhar, Ang y Waxman, 2006).

Existe una estrecha relación entre los altos niveles de prostaglandinas presentes en los tumores de tejido mamario, con el desarrollo de metástasis y la supervivencia. Estas elevadas concentraciones de la prostaglandina de tipo E₂ se han vinculado con un eminente riesgo de generar metástasis y una limitación de receptores estrogénicos y de progesterona.

Por otra parte, se ha observado una evidente relación entre los niveles de la isoforma de COX-2 y un aumento en la densidad, tamaño y grado del tumor; estos factores presentes en un tumor ocasionan un peor pronóstico. Se puede mencionar que los tumores que tienen una sobreexpresión de COX-2 son todos aquellos que presenten un estado HER2 positivo, ER receptor estrogénico negativo, los cuales presentan una tendencia a originar metástasis distantes y, por tanto, se genera aún más un perfil más agresivo. Diversas investigaciones realizadas demuestran que la ciclooxigenasa-2 interacciona en el proceso de iniciación, desarrollo y progresión del cáncer por medio de una serie de mecanismos. Las prostaglandinas afectan de una manera directa al estimular la mitogénesis, a través de un efecto directo sobre los fibroblastos, osteoblastos y células mamarias; en cambio, la COX-2 afecta indirectamente a la mutagénesis, angiogénesis, a la migración celular y, por último, a la apoptosis. (García, 2017).

Así es como la enzima de la ciclooxigenasa-2 interviene en los distintos procesos carcinogénicos en el tejido mamario:

Apoptosis: el bloqueo de este proceso de apoptosis en el cáncer de mama radica en una sobreexpresión de Bcl-2 en células malignas, la cual es una proteína antiapoptótica dependiente completamente de COX-2. Este proceso viene acompañado de una disminución en la expresión de las proteínas proapoptóticas Bax y Bcl-xL. Estas células malignas, mencionadas, tienen la capacidad de poder llegar a generar una resistencia a la apoptosis, por medio de la activación de la serina-treonina quinasa que es un promotor de la supervivencia celular donde la ciclooxygenasa-2 se encuentra vinculada. (Regulski et al., 2016).

Proliferación: la proliferación celular se realiza en el organismo como un proceso cíclico de crecimiento y división celular; esta división se genera principalmente en el lapso de la fase M del ciclo celular. Este ciclo se encuentra cuidadosamente regulado por gran cantidad de moléculas, como las ciclinas y las quinasas, que son dependientes de ciclinas. Otra proteína supresora de tumores, que es clave en este proceso de proliferación, es la proteína p53, la cual tiene la función de cuidar y asegurar la integridad del ADN, y también regula la expresión de diferentes genes. Los distintos productos de la ciclooxygenasa-2, como las prostaglandinas PEG₁, PEG₂ y PGI₂, también participan en la proliferación celular; cualquier alteración o anomalía en este proceso puede generar el desarrollo de tejido neoplásico. La expresión incontrolada de COX-2 en la patología del cáncer de mama es uno de los principales factores que marca la proliferación incontrolada, ya que esta sobreexpresión ayuda al aumento de la concentración de diferentes ciclinas involucradas en la progresión del ciclo celular. También, se ha observado que el receptor del factor de crecimiento epidérmico, dependiente de las prostaglandinas G₂, en conjunto con la estimulación de las MAPKs que corresponden a mediadores de las vías mitogénicas, también aportan al exceso de proliferación celular en el organismo. (Regulski et al., 2016).

Angiogénesis: El desarrollo de nuevas vías sanguíneas es indispensable para el crecimiento, propagación y metástasis de los tumores. El control de este nuevo desarrollo de vasos sanguíneos es dependiente del equilibrio que existe entre las sustancias proangiogénicas y antiangiogénicas. Una elevada concentración en el cuerpo humano de sustancias proangiogénicas ayuda a las células endoteliales a que proliferen y migren hacia el tejido tumoral, por medio de la digestión de la matriz extracelular, a través de unas

proteinasas, conocidas como MMPs. El rol que tiene esta sobreexpresión de COX-2 y la angiogénesis es el siguiente: la enzima de ciclooxigenasa-2 activa a las proteinasas MMPs por medio de un mecanismo bastante complejo, el cual interviene en la migración celular a través de los tromboxanos A₂, y el aumento de la actividad de esta enzima se relaciona con la liberación de 19 sustancias proangiogénicas de células neoplásicas, fibroblastos y macrófagos. Para resumir lo anteriormente descrito, las elevadas concentraciones de COX-2 se relacionan con la activación de gran cantidad de moléculas en cascada, a través de la generación de prostaglandinas proangiogénicas, principalmente PEG₂ en las células tumorales, seguidas del aumento en la producción de VEGF. (Regulski et al., 2016).

Por otra parte, las prostaglandinas también tienen la capacidad de estimular la angiogénesis de una manera indirecta, a través de la activación de monocitos que infiltran al tejido canceroso:

Inmunosupresión: la amina PEG₂ interacciona en la actividad de los linfocitos T y B, así como también en las células dendríticas y las *natural killers*. Esto ocasiona la reducción en la síntesis de la TNF-alfa, y aumentan la actividad de la interleuquina inmunosupresora IL-10. Estas modificaciones en las células hacen que el organismo no sea capaz de reconocer y erradicar las células malignas, favoreciendo su proliferación. (Solís et al., 2015).

Producción de mutágenos: son llamados mutágenos a cualquier tipo de sustancia, tanto endo como exogénica, que puede ocasionar daño directamente al ADN. Existe un mutágeno endógeno, conocido como MDA, el cual se forma como producto de la degradación de PGH₂, que corresponde a un producto de la ciclooxigenasa-2. Por tanto, se puede afirmar que los elevados niveles de COX-2 van a generar una sobreproducción de mutágenos, ayudando, así, con el desarrollo de la neoplasia. (Regulski et al., 2016).

Asociación entre COX-2 y la aromatasa P450: la enzima llamada aromatasa P450 es la principal encargada de la conversión de esteroides androgénicos a estrona y estradiol; también este enzima participa en la producción de diferentes tipos de hormonas, cuando se trata de procesos carcinogénicos mamarios estrógeno-dependientes. La interacción que existe entre los estrógenos y sus receptores estimula el crecimiento y la proliferación de las células malignas en la mama, por lo que un aumento evidente de esta enzima constituye un

factor altamente determinante en la progresión y desarrollo del cáncer. La expresión de CYP19, la cual se encarga de codificar a la aromatasa P450, es dependiente de la activación de la amina PEG2. Para concluir, existe una estrecha relación entre la expresión de CYP19 y las altas concentraciones de la isoforma de COX-2 en el microambiente del tumor en cáncer de mama, respectivamente. Varias investigaciones realizadas, donde existe una evidente sobreexpresión de COX-2, se logran observar que se conduce a un aumento en la expresión de la aromatasa. El evidente impacto, que realiza la COX-2 con respecto a la producción de estrógenos, podría explicar las propiedades quimiopreventivas que presentan los inhibidores específicos de COX-2, o bien conocidos como los COXIB. (Regulski et al., 2016).

COX-2 y el cáncer colorrectal.

Un aumento de la COX-2 en el organismo, ya sea en las células epiteliales o bien en las del estroma adyacente, puede llegar a justificar que las prostaglandinas derivadas de esta enzima lleguen a generar su efecto positivo del desarrollo tumoral en ambas localizaciones. En la propia célula epitelial, estas prostaglandinas logran modificar la expresión de genes reguladores que son clave, lo que tiene como producto un aumento de su resistencia a la apoptosis, y también en su capacidad migratoria. A su misma vez, el aumento estromal de COX-2 ayuda a la neovascularización, que es un hecho esencial para el crecimiento tumoral, ya sea a través de su efecto en los fibroblastos o en las propias células endoteliales. (Castells, Balaguera, Gonzalosa y Castellví-Be, 2007).

La relación de enzima COX-2 en patologías colorrectales también se ha demostrado en una gran cantidad de estudios clínicos. En este sentido, existe una relación directa entre la sobreexpresión tumoral de esta enzima y el estadio de la lesión, su tamaño y la presencia de metástasis ganglionares. La participación de la ciclooxigenasa-2 en el cáncer colorrectal no se halla limitada a esta observación, sino que ha sido posible vincular estrechamente la sobreexpresión de COX-2 en muestras tumorales de pacientes afectados de esta neoplasia con una menor probabilidad de supervivencia. (Castells et al., 2007).

El cáncer colorrectal es actualmente una de las principales patologías que causan la muerte de miles de personas a nivel mundial. Las primeras evidencias, sobre la conexión existente entre la COX-2 y la carcinogénesis, se generaron por medio de diversas

investigaciones que se le realizaron al cáncer colorrectal. En la mayoría de tumores colorrectales, la sobreexpresión de COX-2 se encuentra altamente aumentada, principalmente en estadios donde el cáncer se encuentra avanzado. Además, este incremento en la ciclooxigenasa-2 se ha vinculado con pobres pronósticos. La sobreexpresión de COX-2 ayuda a la neovascularización, que contribuye con el crecimiento del tumor, y por tanto va a potenciar la capacidad metastásica. La enzima de la COX-2 en un intestino que se encuentre con condiciones normales es prácticamente indetectable, mientras que su expresión aumenta de manera exponencialmente cuando se trata de una neoplasia. Muchos estudios han demostrado una clara existencia de una sobreexpresión en más del 85% en cáncer colorrectal humano, así como en aproximadamente en el 50% de los adenomas colorrectales. Por otra parte, otros estudios genéticos muestran que la delección del gen de COX-2 resultó en una disminución de la formación del tumor colorrectal, pero aún no se conoce con exactitud la implicación de la enzima de COX-2 en la carcinogénesis del cáncer colorrectal, y su relación con las características biológicas del tumor y el pronóstico del paciente, por lo que se encuentra en constante investigación. (Chaitanya et al., 2010).

Las prostaglandinas de tipo E_2 son las más abundantes localizadas en el tejido colorrectal; estas mismas tienen un rol de gran importancia en la promoción del crecimiento del tumor en estos tejidos. Investigaciones realizadas a ratones muestran que las PEG_2 proporcionan un importante aumento en el crecimiento de adenomas intestinales. Otros estudios determinan la función de la PEG_2 en estos tumores intestinales a través de la delección de sus receptores, o elevando la PEG_2 endógena. Hay gran cantidad de indicios que aseguran que la PEG_2 es un mediador fundamental para las acciones proneoplásicas de la COX-2, como se ha mencionado anteriormente, ya que esta PEG_2 promueve la proliferación de cáncer colorrectal, por medio de la estimulación del crecimiento, promoción de la migración y la aumentada capacidad de metástasis de estas células malignas, bloqueando sus respectivos receptores, especialmente a EP2, o bien inhibiendo a la COX-2, que es una enzima esencial para su síntesis. (Chaitanya et al., 2010).

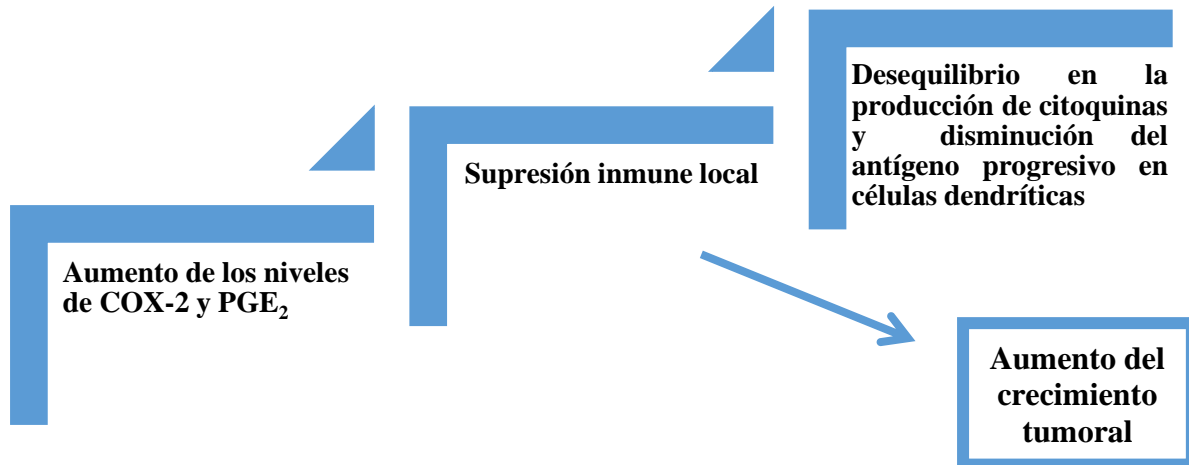
COX-2 y el cáncer de pulmón.

Se ha avanzado considerablemente en las diferentes terapias contra el cáncer de pulmón, pero a pesar de esto solo un 15% de los pacientes totales presentan una supervivencia un poco mayor de cinco años, luego de ser detectado en el organismo. Uno de los factores de riesgos más predominante para la formación y desarrollo del cáncer es el hábito de fumar diariamente; este factor presenta con un riesgo que oscila entre 10-30 si se realiza la comparación con individuos no fumadores, estando directamente vinculado al cáncer de pulmón en el 90% de las mujeres y el 79% de los hombres. (Roca, 2011).

Por otra parte, los que fuman de una manera pasiva, también conocidos como fumadores ambientales o de segunda mano, presentan, de igual forma, un riesgo altamente incrementado. Dado que el número de fumadores es todavía considerable, no se prevé un descenso importante de su incidencia durante varios años. Existen otras enfermedades pulmonares reconocidas como la enfermedad obstructiva pulmonar crónica, la fibrosis pulmonar idiopática y la tuberculosis, las cuales se asocian directamente con el cáncer de pulmón. (Roca, 2011).

Actualmente, existen dos principales tipos de cáncer de pulmón: el microcítico, que abarca un 14%, y el no microcítico, que ronda alrededor del 85% del cáncer de pulmón detectado. A pesar de los grandes avances en la detección primaria y en el tratamiento farmacológico, el carcinoma de pulmón no microcítico es el más frecuente diagnosticado en las etapas más avanzadas, y presentando un pronóstico desalentador. Este tipo de cáncer no microcítico puede ser dividido en tres tipos principales: el carcinoma epidermoide, que en su interior tiene células escamosas; adenocarcinoma, incluyendo al bronquioloalveolar y, por último, al cáncer de pulmón de células grandes. El tabaco puede estar relacionado con un agente etiológico vinculado con estos tres tipos de cáncer pulmonar mencionados anteriormente, pero está fuertemente ligado al carcinoma microcítico, así como también al carcinoma escamoso. El adenocarcinoma es el tipo de cáncer de pulmón más frecuente en personas que nunca antes han fumado. (Roca, 2011).

Figura 11. Papel de la ciclooxigenasa-2 y de las prostaglandinas E₂ en la inducción del cáncer de pulmón



Nota: Elaboración propia

Los tumores, que son presentes y desarrollados en el pulmón, muchas veces provocan síntomas y signos que no se encuentran directamente relacionados con un efecto físico del tumor primario o sus respectivas metástasis; por esta razón son llamados síndromes paraneoplásicos de pulmón. En muchos de los casos, la presencia de estos síndromes se identifica antes que la presencia del tumor que los genera, por lo que ayudan positivamente a su diagnóstico. Entre estos síntomas se puede mencionar caquexia, que es uno de los síndromes paraneoplásicos más evidentes, y se caracteriza por un considerable y drástico descenso en el peso de la persona, anorexia, astenia y anemia. Es el resultado de una respuesta inflamatoria sistémica que tiene, entre sus mediadores moleculares y factores catabólicos, a las citoquinas proinflamatorias interleuquina-1 (IL-1), factor de necrosis tumoral α (TNF- α) e interleuquina-6 (IL-6). (Roca, 2011).

La enzima de la COX-2 se encuentra aumentada en la mayoría de cánceres humanos; entre ellos se puede mencionar el cáncer de pulmón, el cual es uno de los principales tipos de cáncer donde se detecta esta sobreexpresión. Este aumento de la isoforma de COX-2 provoca un incremento considerable en la producción de PGE₂, hecho

que se ha observado en el cáncer colorrectal, en cáncer de páncreas y en el del pulmón. Estas prostaglandinas de tipo E₂ contribuyen con la angiogénesis, la invasión celular, la formación de metástasis y la sobrevivencia celular; esta última interfiere en este proceso mediante la inhibición de la apoptosis. Diversas investigaciones previas han demostrado, en los pacientes que presentan EPOC, que tienen un aumento exponencial en la producción de PGE₂ y, como se mencionó anteriormente, esta producción está vinculada con una regulación al alza de la COX-2; otro punto destacable es que el hábito de fumar tabaco logra aumentar la expresión de COX-2 y, por ende, la producción evidente de PGE₂.

Al tomar en cuenta todos estos datos descritos anteriormente, y relacionándolos con la conocida interdependencia que existe entre fumar, EPOC y cáncer bronquial, se puede mencionar la posibilidad de que una sobreexpresión de la enzima de COX-2, en conjunto con el aumento en la producción de tipo PGE₂, pudiera ser el punto de unión de todos ellos. (Roca, 2011).

Acción de la ciclooxigenasa-2 en otros tipos de cáncer.

Cáncer de hueso: la ciclooxigenasa-2 es una isoenzima de los tres tipos existentes en el organismo; este tipo de enzima transforma el ácido araquidónico en prostaglandinas de varias clases y otros eicosanoides. Existe otro papel para esta enzima, que va más allá de la inflamación y señalización por prostanoides, ya que la COX-2 también se encuentra de una manera altamente aumentada en algunos tipos de cánceres humanos; entre ellos se puede incluir una metástasis del cáncer de hueso, aunque en una investigación realizada se logra observar una mayor expresión de COX-2 en lesiones de tipo benignas. (Doll et al., 2013).

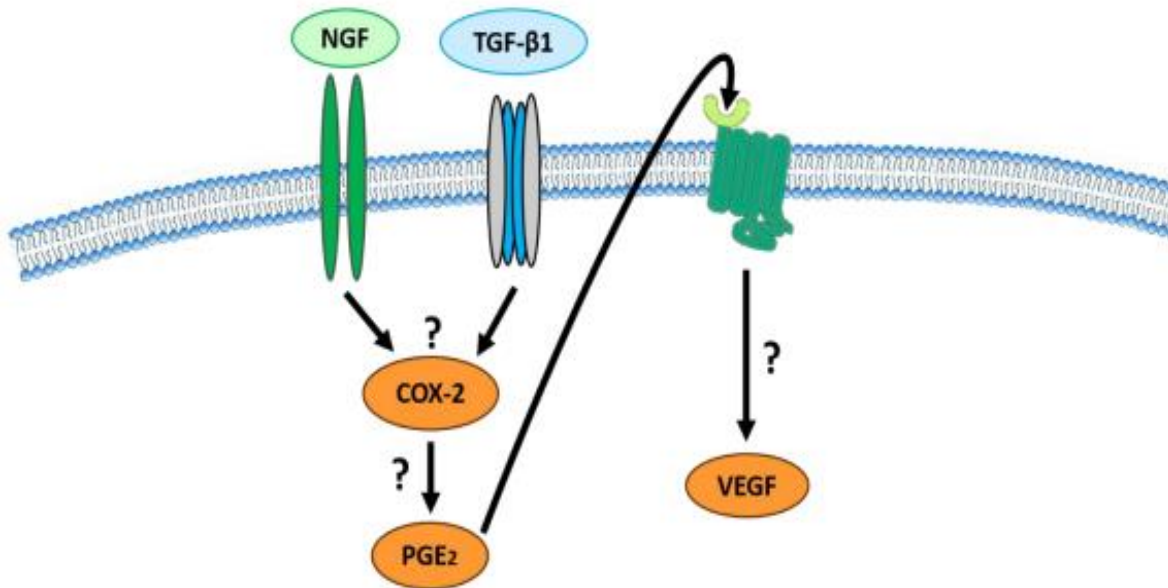
La relación tan cercana, que existe entre la sobreexpresión de COX-2 y la vascularización que se encuentra, es mediada por el factor de crecimiento endotelial vascular; se menciona que esta isoforma contribuye con el desarrollo y progresión del tumor; por tanto, un factor de riesgo de metástasis temprana, producto de células carcinogénicas en el hueso, desplazándose por el torrente sanguíneo, provoca principalmente cáncer de próstata y cáncer de mama, por medio de la generación de prostaglandina de tipo E₂, que a su vez se incrementa la expresión de RANKL en osteoblastos, células estromales, y resulta en una mayor resorción ósea. La

ciclooxigenasa-2 también estimula la producción de las citoquinas IL-8 e IL-11, las cuales son vinculadas directamente con la formación de metástasis óseas. Por último, COX-2 también está relacionada con la quimioterapia y la resistencia a la radioterapia en pacientes con cáncer de próstata, producido por una metástasis específicamente de cáncer de hueso. Existen diferentes tipos de sarcomas, y los carcinomas se diseminan en el esqueleto, donde proliferan e inducen remodelamiento y destrucción ósea. (Doll et al., 2013).

Cáncer de ovario: una de las principales teorías del origen y desarrollo del cáncer ovárico es por medio de un efecto inflamatorio. Existe mucha información sobre la función de COX-2 en la patología de cáncer ovárico; sin embargo, gran cantidad de esta información es discordante en cuanto a la expresión de COX-2 en este tipo de cáncer. En muchos de los estudios realizados se ha reportado que no existe una sobreexpresión de COX-2 en tumores ováricos; mientras que otras investigaciones sí han encontrado una alta expresión de la ciclooxigenasa-2 en tumores malignos, así como en benignos. Con estos resultados obtenidos, en diversos estudios se ha tratado de establecer la debida relación que existe entre COX-2 y sus características clinicopatológicas y marcadores moleculares. Se ha observado, actualmente, que hay una alta correlación entre la expresión de COX-2 con el tipo histológico, el estadio y la sobrevida en el cáncer de ovario. (Hurtado, 2015).

En lo que respecta al grado en que se encuentre el tumor, ya sea grado 1, grado 2 o bien grado 3, también existe información disímil, ya que en una investigación realizada en Chile se observó que en tumores ovárico de tipo endometriode y seroso, no había una relación evidente entre la expresión de COX-2 con el grado de diferenciación del cáncer, mientras que en otro estudio se logró vincular la correlación que existe entre el aumento de COX-2 y el grado de diferenciación celular; es decir, mientras más desdiferenciado se encuentre el tumor, mucha más sobreexpresión de COX-2 se va a generar. Además, se ha descrito que hay una relación entre la enzima de COX-2 con la p53 y factor de crecimiento vascular endotelial, los cuales son marcadores moleculares de malignidad avanzada. Existe una correlación entre factor de crecimiento vascular endotelial con una proteína implicada en la angiogénesis, la cual es liberada en distintos tipos de cáncer, con la COX-2 en cáncer de endometrio y con la COX-1 en cáncer de ovario. (Hurtado, I. 2015).

Figura 12. Modelo propuesto en las líneas celulares de cáncer de ovario



Nota: Romero y Tapia (2015).

Como se observa en la imagen anterior, en el cáncer ovárico epitelial existe un evidente aumento en los niveles de la enzima de COX-2 y de los factores de crecimiento NGF y TGF-β1. De una manera independiente, aumentan los niveles de COX-2 y PGE2, induciendo un incremento en los niveles de factor de crecimiento vascular endotelial en líneas celulares de cáncer de ovario. (Hurtado, 2015).

Cáncer de estómago: la isoforma de la ciclooxigenasa forma parte de una pieza esencial en la maquinaria, que va dirigida a la protección de la mucosa gástrica, ya que logra catalizar el primer paso metabólico en la transformación del ácido araquidónico a prostaglandinas. Se han descrito dos principales isoenzimas de COX, las cuales son llamadas COX-1 y COX-2; la primera es una isoforma constitutiva, que es completamente responsable de la producción de las prostaglandinas, y tiene como función principal la defensa y protección de la mucosa gastrointestinal en virtud de sus efectos sobre el moco, el bicarbonato, el flujo sanguíneo mucoso y la protección celular epitelial y endotelial. Por otra parte, la COX-2 es la isoenzima inducible por el organismo, que se activa solo en

momentos donde se presente una lesión y diferentes procesos, como la inflamación y el dolor. (Gisbert y Pajares, 2003).

Los antiinflamatorios no esteroideos clásicos, conocidos popularmente como AINEs, o también llamados fármacos no específicos, logran inhibir mayoritariamente la enzima de COX-1, por lo que su efecto adverso se asocia, en mayor grado, con la inducción de lesiones del tracto digestivo. Más recientemente se ha generado una nueva familia de AINEs, los cuales son caracterizados por presentar una inhibición específica de la isoenzima COX-2. Existe gran variedad de estos fármacos, dentro de la cual se encuentra el celecoxib. Estos fármacos van a ejercer su función inhibiendo selectivamente la isoenzima, vinculada directamente con los procesos de inflamación y dolor, respetando así la función de la COX-1 que, como se mencionó anteriormente, está relacionada, y es indispensable en la defensa de la mucosa gastrointestinal. (Gisbert y Pajares, 2003).

La relación que existe entre *H. pylori* y COX-2 es relativamente complicada; el desarrollo de los inhibidores específicos de la COX-2 se basa en la noción de que la COX-1 predomina en el estómago, donde es la principal encargada de la síntesis de prostaglandinas protectoras de la mucosa, mientras que la COX-2 es sobreexpresada en procesos inflamatorios, siendo este el principal factor de sus manifestaciones. Por lo contrario, este dato no es del todo correcto, ya que se ha demostrado actualmente que el tracto gastrointestinal contiene gran cantidad de células que son capaces de expresar COX-2; entre ellos se pueden mencionar los macrófagos, los neutrófilos, los miofibroblastos y las células endoteliales. La enzima de la COX-2 no se encuentra presente en grandes cantidades en la mucosa gástrica normal, pero sí se puede observar una gran expresión en la mucosa gástrica inflamada. Con lo descrito anteriormente, y con los resultados de diversos estudios realizados, se ha demostrado que la inflamación originaria del tracto digestivo se asocia principalmente con la expresión de COX-2 y, en concreto, se ha mencionado cómo la patología de la gastritis, ocasionada por una infección generada por *H. pylori*, sigue de la expresión gástrica de esta isoenzima. En estas diferentes enfermedades, que tienen como producto una inflamación gástrica crónica, sobre todo en las ocasionadas por *H. pylori*, la enzima de ciclooxigenasa-2 ayudaría a restaurar la lesión generada en la mucosa gástrica, por medio de la síntesis de prostaglandinas. Estos datos señalan la posibilidad, también, de

que un aumento de la COX-2 en el tracto digestivo podría generar efectos beneficiosos, al ser una fuente adicional de prostaglandinas en situaciones de inflamación. (Gisbert y Pajares, 2003).

Por otra parte, el factor de crecimiento endotelial vascular se encuentra altamente sobreexpresado, y diversas investigaciones realizadas han demostrado que esta expresión de este factor de crecimiento, específicamente, se encuentra mayoritariamente regulada por *Helicobacter pylori* en un mecanismo COX-2-dependiente. En células 21 cancerígenas gástricas, factores nucleares como NF- κ B mediados por la expresión de COX-2, están asociados con la proliferación celular. (Chaitanya et al. 2010).

Cáncer tiroideo papilar: las dos isoformas, tanto la COX-1 como la COX-2, son estructuralmente muy semejantes, pero su principal diferencia radica en que son codificadas por genes diferentes, los cuales difieren en su expresión y distribución tisular. El gen COX-1 presenta una región promotora sin una secuencia TATA, y es expresada de una manera constitutiva, mientras que el gen COX-2 contiene en su estructura segmentos de ADN, que ayudan a una rápida sobreexpresión como respuesta a estímulos específicos, principalmente la inflamación. La homología en la secuencia aminoacídica de COX-1 y COX-2 es aproximadamente del 60%. Sin embargo, en la región donde se encuentra el sitio activo, la homología aminoacídica es aproximadamente del 90%, presentando ambas enzimas un largo y estrecho canal hidrofóbico, con una curvatura en horquilla al final, que logra acomodar el ácido araquidónico como sustrato. Existe solamente una diferencia en esta conformación, y se localiza en un aminoácido simple en la pared del canal hidrofóbico, la cual corresponde específicamente en la posición 523 de COX-1 y COX-2; esta diferencia se ha utilizado para generar los nuevos fármacos, conocidos como los inhibidores específicos de COX-2. (Rodríguez, Jiménez y Vidal, 2003).

Existe una investigación actual, donde se estudiaron cuidadosamente 14 tumores benignos de tiroides y 14 tumores malignos, donde se analiza la expresión de COX-2 frente a esta patología, por medio de inmunotransferencia, RT-PCR e inmunohistoquímica, poniendo en evidencia que los valores de ARNm de COX-2 están considerablemente elevados en los tumores malignos, en comparación con los benignos de tiroides. Este aumento en las concentraciones de la enzima de COX-2 fue más alta, en 8 de 10 nódulos

tiroideos, los cuales fueron comparados con el tejido adyacente. El análisis inmunohistoquímico logra evidenciar que existe una sobreexpresión de COX-2 en los tumores malignos de tiroides, pero no en los benignos, lo que sugiere que este aumento evidente de COX-2 podría servir como marcador de malignidad en nódulos tiroideos. Por otra parte, en otro estudio realizado se observa que existe una expresión altamente aumentada de COX-2, principalmente en los carcinomas tiroideos y en tiroiditis de Hashimoto. Se analizaron 20 biopsias de tejido tiroideo incluido en parafina, que corresponden al tejido normal, tejido inflamatorio y tejido carcinogénico; se les realizaron las pruebas adecuadas a las muestras obtenidas y, mediante una tinción inmunohistoquímica, se constató la presencia de COX-2 en los tumores malignos, incluyendo carcinomas papilares y foliculares. (Rodríguez, Jiménez y Vidal, 2003).

Además, el aumento de las concentraciones de COX-2 se observó en tiroiditis de Hashimoto, pero no se detectó en el tejido tiroideo normal, el bocio multinodular y el carcinoma anaplásico. Por lo tanto, se llega a la conclusión de que la enzima de la COX-2 se expresa tanto en carcinoma tiroideo, como en la tiroiditis de Hashimoto, pero no en el de tiroides que se encuentre en su estado normal. La sobreexpresión de COX-2 en estas dos patologías tiroideas podría suministrar una base para la relación que existe entre la carcinogénesis y la autoinmunidad, definiendo las relaciones de COX-2 en la tumorigénesis tiroidea y la tiroiditis linfocitaria. Se evaluaron inmunohistoquímicamente los valores de COX-2 y los relacionaron con la sintasa de óxido nítrico inducible, una enzima que se libera en algunos tipos celulares, inducida por las citocinas generadas principalmente en los diversos procesos inflamatorios. Se logra identificar una sobreexpresión de la isoforma de COX-2 y de iNOS en células epiteliales de tiroiditis linfocítica, adenoma folicular y carcinoma papilar; por el contrario, el epitelio tiroideo normal mostró una reducida expresión; también se detectó una relación positiva entre estas dos enzimas en todos los casos. La concentración aumentada de COX-2 e iNOS señala que desempeñan papeles importantes en los procesos inflamatorios que subyacen a la tiroiditis linfocítica y a la tumorigénesis tiroidea. (Rodríguez, Jiménez y Vidal, 2003).

El pronóstico en este tipo de cáncer está directamente vinculado con la edad del paciente, ya que la sobreexpresión de COX-2 es más elevada en tumores de pacientes que

presentan más avanzada edad, lo que puede explicar el comportamiento más agresivo en este grupo de personas. También, la elevada sobreexpresión de COX-2 se ha relacionado con una pobre evolución clínica en varios tipos de cáncer. Recientemente, se ha estudiado que la COX-2 regula la expresión de VEGF-C, que es expresado en esta neoplasia. (Chaitanya et al. 2010).

Cáncer de próstata: se ha descrito que la inflamación prostática se puede dar en el organismo por causa infecciosa o bien factores no infecciosos. Principalmente, en este grupo se puede mencionar el daño químico o físico ocasionado directamente en el epitelio prostático por el reflujo urinario, factores de las dietas y disruptores endocrinos. La relación, que existe entre múltiples etiologías infecciosas de la prostatitis y el cáncer prostático, ha sido motivo principal de estudio activo en los últimos años. La prostatitis aguda, que es producto de enfermedades de transmisión sexual, es poco frecuente actualmente; sin embargo, son mayormente desarrolladas aquellas infecciones subclínicas de la próstata.

En la búsqueda del origen de las infecciones prostáticas se han empleado gran variedad de metodologías, que han facilitado el proceso de identificación de diversos microorganismos presentes, tanto en el fluido como en el tejido prostático; también se han utilizado diferentes técnicas serológicas, que han permitido encontrar asociaciones significativas entre la diversos virus, bacterias y protozoarios, en relación con el cáncer de próstata. Aquellas bacterias que no están directamente relacionadas con enfermedades de transmisión sexual, como *Escherichia coli* y *Propionibacterium acnes*, también son parte de estos procesos patológicos, y han sido implicadas en la etiología infecciosa de la inflamación crónica ocasionada en la próstata. (Reyes y Correa, 2014).

En el tejido prostático, la biotina PEG2 amina es el único eicosanoide producido de una forma relevante; este tipo de eicosanoide, además de participar en diferentes respuestas celulares, también tiene la función de estimular el crecimiento celular, según se ha descrito en investigaciones realizadas sobre cáncer de próstata. Estos estudios demuestran que el ácido araquidónico contribuye con el crecimiento de una línea celular prostática, por lo que se deduce que este efecto sobre las células prostáticas es a través de la actividad de su metabolito activo PEG2. A pesar de conocer la relación directa que existe entre el ácido

araquidónico y PEG2 con el cáncer de próstata, las señales que median las funciones que ejercen estas moléculas sobre las células neoplásicas no se entiende completamente. (Chaitanya et al. 2010).

Por otra parte, durante los procesos de inflamación crónica en el tejido prostático, ya sean producto de los microorganismos directamente relacionados con enfermedades de transmisión sexual o no, se produce una sobreexpresión de la enzima de ciclooxigenasa-2, y aunque en las células prostáticas que se encuentran normales no se han identificado niveles significativos de esta sustancia, en el cáncer de próstata se ha detectado, con el paso del tiempo y una gran cantidad de estudios realizados, que en este tejido dañado se presenta una sobreexpresión de esta molécula, lo cual se ha relacionado evidentemente con una disminución de la tasa apoptótica y aumento de la angiogénesis. Además, una serie de SNP en el gen COX-2 se encuentra vinculada al riesgo de desarrollar cáncer de próstata. Los resultados respecto a la expresión de COX-2 en este tipo de cáncer son conflictivos y delicados, con algunos informes en los que su expresión es muy ausente. La expresión de esta enzima de COX-2, en el tejido prostático, puede llegar a aumentar el potencial carcinógeno de las células, ya que esta isoforma tiene la capacidad de oxidar los procarcinógenos a carcinógenos, aumentar el crecimiento celular, reducir la capacidad de la apoptosis y la respuesta inmune a células cancerosas, entre otras acciones. Por esto, las terapias de inhibición de la COX-2 se han convertido en uno de los blancos moleculares del tratamiento del cáncer de próstata. (Reyes y Correa, 2014).

Terapia antitumoral con inhibidores específicos de COX-2

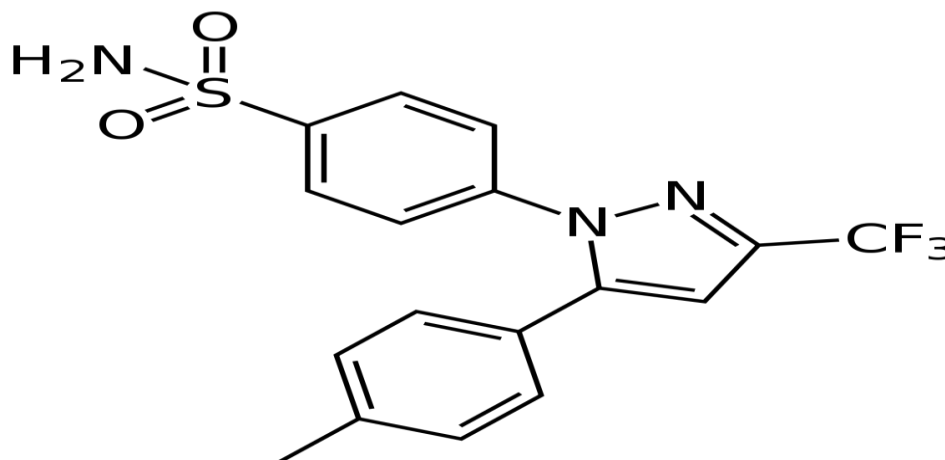
Inhibidores de la COX-2 en la terapia contra el cáncer.

Una vez analizado el comportamiento que presenta la enzima de COX-2 en los diversos tipos de neoplasias, cabe esperar que el bloqueo de esta isoforma actúe de manera eficiente sobre las diferentes líneas celulares, y permita impedir o frenar el desarrollo de esta enfermedad. La estrategia de inhibir la COX-2, con el fin de obtener un tratamiento más eficaz en el cáncer, que ayude a evitar la formación, desarrollo y metástasis de diferentes neoplasias, por medio del uso de antiinflamatorios no esteroideos selectivos que, como se ha explicado anteriormente, inhiben la actividad de la ciclooxigenasa-2, surgió por medio de una gran cantidad de observaciones clínicas y estudios poblacionales de cohortes.

La evidencia clínica, recopilada en estos estudios realizados, impulsó una importante labor de investigación que permitió a la detección de la diana molecular de estos fármacos, que corresponde a la isoforma COX-2, y así mismo lograr identificar cuál es el rol que presentan en el proceso de transformación y progresión neoplásica. (Castells, Rodríguez y Soriano, 2003).

Diferentes pruebas epidemiológicas, recopiladas alrededor del mundo, indican que el uso constante de inhibidores específicos de ciclooxigenasa-2 reduce considerablemente la incidencia de ciertos procesos neoplásicos. Es importante mencionar que el uso crónico de los AINEs, que no son selectivos a esta isoforma, puede generar gran cantidad de lesiones gastrointestinales; por lo contrario, al emplear aquellos que sean selectivos frente a la COX-2, se evitan estos efectos adversos. Esta novedosa terapia frente al cáncer resulta de gran interés, ya que se estaría evaluando un tratamiento más económico y menos invasivo para tratar esta patología tan agresiva, especialmente en aquellos pacientes que son altamente resistentes a las terapias convencionales. Actualmente, se están realizando ensayos clínicos para estudiar detalladamente el uso de inhibidores de la COX, de forma aislada o en combinación con otros agentes, en la quimioprevención de neoplasias como el cáncer de mama, y también como adyuvantes en distintos tratamientos ya establecidos en el mercado. (Castells, Rodríguez y Soriano 2003).

Figura 13. Molécula del celecoxib, principal inhibidor específico de ciclooxigenasa-2 utilizado en terapias antitumorales



Nota: Página oficial de Pfizer.

Inhibidores específicos de COX-2 utilizados en las neoplasias digestivas.

El cáncer colorrectal, principalmente, de los tumores, tanto malignos como benignos, presentes en el sistema digestivo, es el tipo de cáncer que más tiene evidencias epidemiológicas, experimentales y clínicas sobre este tipo de terapias quimiopreventivas y antitumorales, realizadas con inhibidores específicos de COX-2; esto se debe a que este tipo de tumor localizado en el tejido colorrectal presenta las características adecuadas para su observación y evaluación, ya que más del 80% de muestras obtenidas de cáncer colorrectal humano genera una sobreexpresión de la COX-2. Además de lo mencionado anteriormente, el 90% de estos tumores se originan por medio de una lesión premaligna, pólipo adenomatoso o adenoma, lo que contribuye el estudio de los diferentes mecanismos moleculares implicados en el proceso oncogénico. Diversas investigaciones experimentales basadas en el consumo constante de los AINEs muestran cómo se ve disminuida la aparición e incidencia de estas patologías; también se logró identificar una reducción de un 40-50% del riesgo de padecer cáncer colorrectal en personas que toman aspirina y otros AINEs selectivos de una manera crónica. De los 15 estudios observacionales publicados hasta la actualidad, en 9 se observa una disminución del riesgo de presentar esta neoplasia. (García, 2017).

La aspirina y el Celecoxib pertenecen al grupo de los AINEs, y son estos fármacos específicamente los que tienen mayor cantidad de estudios en la quimiopreención y regresión del tumor colorrectal; estos mismos medicamentos han sido capaces de disminuir de manera una significativa la incidencia y la multiplicidad tumoral; por otra parte, también presentan estudios de aparición de efectos secundarios, como el sangrado gástrico en los pacientes bajo este tratamiento, específicamente con los fármacos que no presentan selectividad alguna, como la aspirina. El celecoxib, actualmente el inhibidor selectivo de la COX-2 más utilizado a nivel mundial, ha sido empleado en una gran cantidad de experimentos, en los que se ha observado una disminución en el número y tamaño de pólipos adenomatosos. Estos inhibidores novedosos han generado una gran efectividad en el tratamiento antitumoral, e incluso se comparó con los pacientes tratados con antiinflamatorios no esteroideos no selectivos, y se observó una reducción de alrededor de un 50% en el origen de úlceras gástricas. (García, 2017).

Por último, resulta de gran interés, para nuevas investigaciones científicas, que la administración del inhibidor de ciclooxigenasa-2 pueda utilizarse y ser efectiva, tanto en la prevención primaria como en el tratamiento de estas neoplasias. Actualmente, se han generado diversos estudios preclínicos, que se encuentran evaluando la posibilidad de administrar de una forma conjunta un inhibidor específico de COX-2 en combinación con citostáticos como el 5-fluorouracilo, observándose en estos estudios que el celecoxib logra potenciar el efecto antitumoral del antineoplásico.

La poliposis adenomatosa familiar es una patología mayoritariamente hereditaria, que se reconoce por presentar múltiples pólipos adenomatosos en la mucosa del intestino grueso. En la mayoría de los casos esta enfermedad termina en un cáncer colorrectal; se ha observado un resultado efectivo y beneficiosos en erradicación de esta enfermedad digestiva por medio del uso crónico de AINEs selectivos, proporcionando, así mismo, una regresión de los adenomas presentes en el colon. Se ha conseguido, también, una disminución significativa tanto en el tamaño como en el número de pólipos, aunque el abandono del tratamiento puede llegar a generar una reaparición de las lesiones, lo que quiere decir que esta alternativa farmacológica no asegura completamente que no se vaya a originar nuevamente un cáncer en el intestino grueso. Por ello, actualmente solo se emplea como terapia adyuvante. (García, 2017).

Inhibidores específicos de COX-2 utilizados en el cáncer de mama.

La utilización de inhibidores específicos de ciclooxigenasa-2, en la patología del cáncer de mama, se atribuye principalmente a sus propiedades quimiopreventivas. Las evidencias epidemiológicas indican cómo el uso prolongado de este tipo de fármacos disminuye significativamente la incidencia del cáncer de mama. Se ha investigado actualmente la administración de AINEs tradicionales, como el flurbiprofeno o indometacina, e inhibidores selectivos de la COX-2, como la nimesulida y celecoxib. Estos fármacos han demostrado una reducción en el crecimiento y desarrollo de las células cancerosas con ER positivo, y en fenotipos ER – y HER2. Además, el inhibidor de COX-2, conocido como celecoxib, actúa de una forma mucho más eficiente, enlenteciendo el desarrollo de los tumores en los ensayos experimentales, comparado con inhibidores no selectivos, como el ibuprofeno. Otras investigaciones, realizadas en el 2006, demuestran

una disminución del riesgo a padecer cáncer de mama, de un 71%, en aquellas mujeres que consumieron inhibidores selectivos de la COX-2; en este caso se utiliza específicamente el celecoxib en dosis estándares durante 2 años. (Regulski et al., 2016).

Por otra parte, además de sus beneficios profilácticos en el cáncer, los inhibidores específicos de COX-2 también se pueden utilizar como un tratamiento idóneo en las diferentes terapias antitumorales. Se ha logrado recopilar, a través de diversos estudios, una gran cantidad de resultados positivos, obteniendo como principal beneficio una reducción de la masa tumoral en un 32%, aproximadamente, con el empleo de celecoxib. Otros ensayos realizados estimaron que la reducción del riesgo a padecer cáncer de mama fue mayor con el consumo de ibuprofeno que con aspirina. Diferentes terapias combinadas han sido evaluadas, como la administración conjunta con taxanos; estos fármacos estimulan la transcripción de la COX-2, por lo que puede conducir a una menor eficacia en la monoterapia. Otra opción de terapia combinada es la administración con un inhibidor de la aromatasas, como el letrozol o el anastrozol, en el tratamiento hormono-dependiente. Según investigaciones, el empleo de exemestano junto con celecoxib disminuye considerablemente el crecimiento y desarrollo de tumores en mamas. La combinación con anticuerpos monoclonales, como el trastuzumab, también han sido evaluadas. (Regulski et al., 2016).

La utilización del fármaco celecoxib como neoadyuvante, en conjunto con la terapia FEC para el tratamiento de tumores locales, dio como resultado una mayor respuesta que en monoterapia, pero aun así se necesitan más estudios que generen una mayor evidencia clínica, ya que, a pesar de todos los beneficios que presentan los inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2 en la terapia antitumoral, existen dudas evidentes sobre la seguridad de los mismos, pues se les ha investigado sobre la toxicidad cardiovascular y efectos protrombóticos, que pueden llegar a ocasionar en el organismo, debido a la inhibición de prostaciclina cardioprotectoras como la PGI₂. El perfil de seguridad de celecoxib ha sido investigado en varias ocasiones; la cardiotoxicidad que este puede llegar a generar limita de cierta forma el empleo de esos fármacos en la prevención del cáncer. (Regulski et al., 2016).

Inhibidores específicos de COX-2 en combinación con tratamientos convencionales

La administración de inhibidores específicos de COX-2, en conjunto con otros agentes antineoplásicos, ha generado una mejora o un refuerzo en la eficacia y seguridad de los tratamientos tradicionales utilizados para combatir el cáncer. A continuación, se van a describir las principales monoterapias donde se utilizan un inhibidor de COX-2, en conjunto con tratamiento convencional, registrados actualmente en la literatura.

Inhibidores específicos de COX-2 en combinación con la radioterapia.

La radioterapia es un tratamiento comúnmente empleado para la erradicación de tumores sólidos, entre los que se pueden mencionar el cáncer de mama, próstata, colorrectal y pulmón. Las propiedades anticancerígenas de la radiación ionizante se obtienen a través de mecanismos pleiotrópicos; esta radiación genera la formación de roturas de doble cadena de ADN en las células en proliferación, lo que produce la activación de las vías de daño del ADN; es decir, el P53, y como producto de esta acción se obtiene la inducción de apoptosis. La importancia de los miembros de la familia Bcl-2, durante la apoptosis, sugiere que las proteínas de supervivencia tienen un rol de gran relevancia en la radioprotección de las células tumorales. Una de las vías que se encuentran implicadas es la NF κ B, ya que es indispensable para controlar la expresión de los miembros de la familia de supervivencia Bcl-2 antiapoptótica, como también la Bcl-xL. Se encuentra claramente definido que la vía NF κ B regula los niveles de COX-2, lo que sugiere que la isoforma de COX-2 puede contribuir con un papel en la resistencia en el tratamiento de radioterapia. (Cerella et al. 2010).

De manera similar, el fármaco de nimesulida, el cual corresponde a un inhibidor selectivo por la enzima de COX-2, puede llegar a aumentar la eficiencia de la radiación en el cáncer de pulmón de células no pequeñas, tanto en investigaciones realizadas *in vivo* como en *in vitro*; este beneficio se obtiene por medio de una baja en la regulación de superóxido dismutasa, que contiene manganeso (MnSOD), la cual se encuentra localizada en las mitocondrias; esta corresponde a una proteína antioxidante primaria y survivina, una proteína antiapoptótica; estas dos proteínas mencionadas anteriormente están reguladas por NF κ B. Durante el tratamiento de radioterapia, la vía NF κ B puede controlarse por aumento, debido a la liberación de especies reactivas de oxígeno y la inflamación; es decir,

las prostaglandinas de tipo E₂. Este estudio realizado menciona que los inhibidores de COX-2 tienen la capacidad de actuar sobre NF κ B para inhibir MnSOD y survivina. (Cerella et al., 2010).

Actualmente, se sabe que el melanoma es altamente resistente al tratamiento de radioterapia y quimioterapia convencionales. La irradiación de dos líneas celulares de melanoma WM35 y LU1205, en conjunto con un inhibidor específico de COX-2, dio como resultado la detención del punto de control dañado en el ADN, así como la inducción inmediata de la apoptosis. En consecuencia, la regulación a la baja de COX-2 por la interferencia de ARN en estas líneas celulares fue seguida por una regulación al alza de la detención de p53 y G2 / M, lo que confirma que el efecto positivo del inhibidor de COX-2. (Cerella et al., 2010).

Otras investigaciones han revelado que la radiosensibilidad de las células de carcinoma de próstata humano y células de carcinoma de cuello uterino humano, aumentó después de la inhibición de COX-2 por parte de una ARN de interferencia, conocido como siRNA; el inhibidor específico de COX-2 utilizado fue capaz de aumentar la radiosensibilidad de las células PC3, que son las encargadas de liberar COX-2, pero no en PC3 silenciado para COX-2. Por el contrario, este fármaco aumentó la radiosensibilidad de las células de carcinoma de cuello uterino humano, independientemente del nivel de COX-2. (Cerella et al., 2010).

Inhibidores específicos de COX-2 en combinación con la quimioterapia.

Gran cantidad de diferentes tipos de cáncer son tratados con agentes quimioterapéuticos, que producen una inhibición de la proliferación celular o una importante inducción de apoptosis. Uno de los principales factores, que lleva al fracaso en la quimioterapia, es la supervivencia y el desarrollo de los diferentes tipos de células cancerosas resistentes a distintos fármacos empleados en esta terapia; esta resistencia, que presentan estas células anormales en el organismo, se encuentra mediada por gran cantidad de mecanismos, incluida la sobreexpresión de proteínas involucradas directamente en la inhibición de la apoptosis, donde se puede mencionar la Bcl-2, lo que conlleva a desarrollar una insensibilidad de las células tumorales a los estímulos apoptóticos, una regulación positiva de la reparación del ADN, una alteración del objetivo, una regulación positiva de

enzimas y extrusión de fármacos quimioterapéuticos por sobreexpresión de proteínas de la familia de casetes de unión a ATP, como la proteína asociada a resistencia a múltiples fármacos, o bien la proteína de resistencia al cáncer de mama o proteína de resistencia a mitoxantrona, ya que este tipo de proteínas regula la absorción, distribución y excreción de diversos compuestos farmacológicos. Como resultado de estos mecanismos, los diferentes agentes quimioterapéuticos se destruyen inmediatamente de las células. Es así como la P-glicoproteína presenta uno de los mecanismos mejor comprendidos, que conduce a la resistencia a múltiples fármacos. (Cerella et al., 2010).

Se ha ejecutado gran cantidad de investigaciones, con el fin de encontrar soluciones para superar la resistencia a múltiples fármacos. Actualmente se ha logrado comprobar que los inhibidores específicos de COX-2 presentan una capacidad importante para sensibilizar las células tumorales, ante los agentes quimioterapéuticos, en diversos modelos y tipos de ensayos clínicos. El cáncer colorrectal se ve particularmente afectado por presentar una alta quimiorresistencia. Un ensayo clínico realizado determinó que los inhibidores específicos de la COX-2, el naproxeno o el celecoxib, logran disminuir la regulación de la glicoproteína P en la línea celular colorrectal humana. Es así como la indometacina bloqueó la actividad de la proteína, y afectó directamente el nivel de ARNm y proteína de la COX-2. (Cerella et al., 2010).

Por otra parte, la sensibilidad al cisplatino, que es un fármaco utilizado en la quimioterapia, aumentó cuando se utilizó en conjunto con el celecoxib en una línea celular de osteosarcoma humano; este efecto positivo se vinculó directamente con una baja regulación de las proteínas antiapoptóticas de survivina, Bcl-2 y una inhibición de la vía de supervivencia PI3K / Akt. En otro tipo de tumor, conocido como leucemia linfocítica crónica B, se observa cómo existe una sobreexpresión de COX-2, y la combinación de un inhibidor específico de COX-2 con clorambucilo, un agente alquilante, aumentó drásticamente el nivel de apoptosis en los blastos B-CLL procedentes de pacientes. Además, en diversas líneas celulares de un linfoma, se obtienen concentraciones elevadas de la enzima de COX-2, como RAJI, BJAB, BL41, y el tratamiento de estas células, específicamente con celecoxib, produce una disminución de la proliferación celular de una manera dependiente de la dosis de este fármaco. (Cerella et al., 2010).

El celecoxib fue capaz de mejorar considerablemente la citotoxicidad de gemcitabina, el cual corresponde a un análogo del nucleósido antimetabolito desoxicitidina, empleado en el tratamiento del carcinoma de pulmón de células no pequeñas, en la línea celular de adenocarcinoma de pulmón, mejorando así la apoptosis de estas células. La combinación de estos dos fármacos, en la quimioterapia, también se relaciona con una inhibición de la proliferación celular con una acumulación de las células en la fase G0 / G1 del ciclo celular y un aumento del inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 1. Todos estos datos mencionados anteriormente sugieren que COX-2 se encuentra altamente relacionada en las principales vías antiapoptóticas y resistencia a múltiples fármacos, por lo que se concluye que los inhibidores selectivos o específicos de COX-2 podrían llegar a utilizarse para mejorar la eficacia y efectividad de la quimioterapia. (García, 2017).

Inhibidores específicos de la COX-2 en combinación con terapia fotodinámica.

Una terapia alternativa para tratar el cáncer es el tratamiento con fotodinámica; este procedimiento se utiliza especialmente en los tumores sólidos como los cánceres de piel, vejiga y cabeza y cuello; además, en otro tipo de patologías, como la degeneración macular relacionada con la edad y la psoriasis. Esta terapia antitumoral consiste principalmente en la administración de un fotosensibilizador, el cual corresponde a una molécula que se almacena selectivamente en los tumores, y es activada, por medio de la luz, a una longitud de onda que ronda entre los 600-850 nm. Los fotosensibilizadores pueden reunirse en distintas partes de células tumorales como las mitocondrias, específicamente en el monómero de porfeno también se pueden almacenar en el núcleo, en los lisosomas y en la membrana. Seguidamente de que la molécula se encuentra almacenada, el fotosensibilizador se excita con un láser de un solo estado a un estado triple, pasando a un estado de energía diferente, dando lugar a especies reactivas de oxígeno, caracterizadas por su citotoxicidad. (Dougherty, 2002).

En la primera reacción, el triplete puede llegar a reaccionar directamente con la membrana celular o las moléculas, generando la formación de radicales, que en conjunto con la molécula de oxígeno originan productos altamente oxigenados, que son citotóxicos para las células. En la segunda reacción, el fotosensibilizador que se encuentra en estado de triplete puede llegar a compartir su energía al oxígeno, produciendo oxígeno singlete, el

cual es un tipo de oxígeno altamente reactivo, y está directamente relacionado con el daño celular. Por lo tanto, este tratamiento empleado lleva a la destrucción del tumor por medio de la muerte celular, que es ocasionada a través de la apoptosis y necrosis. Los daños producidos en el sistema vascular y la activación de la respuesta inmune son dos efectos de gran importancia, relacionados en la ablación tumoral. (Dougherty, 2002).

Existen algunos puntos que afectan la eficiencia y eficacia de la terapia con fotodinámica; entre ellos se puede mencionar la distribución que presenta el fotosensibilizador, el foto-blanqueo, la hipoxia/anoxia y la vascularización del tumor. Una de las principales causas de fracaso, en este tratamiento terapéutico, se encuentra vinculada con una regulación al alza de los factores angiogénicos e inflamatorios en el microambiente tumoral, que engloba, en gran medida, la eficiencia de la fotodinámica, con la consecuente recaída tumoral. La relación que existe entre la inflamación y la activación de la vía de supervivencia, así como también la proliferación celular y la angiogénesis, es altamente conocida, y contribuye a la progresión del tumor. Se ha demostrado que la terapia con fotodinámica produce un aumento de TNF α , IL1 β , PGE2, VEGF; estas moléculas pueden disminuir las respuestas tumorales a la fotodinámica, colaborando con la proliferación celular y la supervivencia celular. Se ha logrado demostrar que la isoforma de COX-2 está regulada el alza durante el tratamiento con fotodinámica, en distintos modelos de cáncer en cuanto a la radioterapia y la quimioterapia; esto vincula directamente a la COX-2 como un posible objetivo para aumentar la eficiencia en el tratamiento antitumoral con fotodinámica. (Coussens y Werb 2002).

Se ha establecido que celecoxib afecta la fotodinámica inducida por fotofrina en investigaciones realizadas, tanto *in vitro* como *in vivo*, en una línea celular de carcinoma mamario de ratón. En el ensayo *in vitro*, se puede observar cómo el celecoxib logra aumentar la apoptosis inducida por el tratamiento de fotodinámica; estos resultados se relacionan con la escisión de caspasa-3 y PARP y la degradación de Bcl-2. Por otra parte, en el ensayo *in vivo*, la fotosensibilización por inhibidores de COX-2 no se debió a la exacerbación de la apoptosis. Curiosamente, celecoxib disminuye la apoptosis generada por fotodinámica, pero de la misma manera puede disminuir el nivel de factores angiogénicos como TNF α , IL1 β , PGE2, VEGF y MMP9. (Coussens y Werb, 2002).

Las lesiones presentes en la vasculatura son de gran importancia para la eficacia de la terapia con fotodinámica, y también que los inhibidores específicos de la COX-2 actúan de una manera efectiva como factores antiangiogénicos. Con el paso del tiempo, se ha planteado la hipótesis de que estos factores antiangiogénicos posiblemente son los principales responsables del efecto antitumoral. Actualmente, la relación que se puede encontrar entre la enzima de COX-2 y la eficiencia de la terapia antitumoral con fotodinámica no está bien caracterizada, ya que diversos estudios han demostrado una mejora de la eficiencia y eficacia con la utilización de los inhibidores de la COX-2, mientras que otros ensayos no han demostrado efectos directos importantes. En cualquier caso, este efecto puede ser dependiente del tipo celular y para la quimioterapia o radioterapia (Cerella et al. 2010).

Inhibición de la COX-2 por medio de compuestos naturales.

Los inhibidores sintéticos de la enzima de ciclooxigenasa-2 son prometedores para los tratamientos de quimioprevención en el cáncer; sin embargo, existe una gran cantidad de problemas relacionados con su toxicidad, que sugieren la necesidad de buscar nuevas y efectivas estrategias farmacológicas. Los compuestos naturales, que presentan el potencial de inhibir las principales vías clave de señalización celular, incluida la COX-2, han llamado considerablemente la atención en los últimos años con respecto a si se usan solos o en combinación con agentes quimioterapéuticos ya existentes en el mercado. A continuación, se mencionan los principales compuestos naturales que tienen la capacidad de inhibir la COX-2, generando un mecanismo positivo antitumoral. (Cerella et al., 2010).

La bromelina: es un compuesto farmacológicamente activo, que se puede encontrar presente en la piña. Se ha logrado observar que genera una inhibición de COX-2 y una inactivación de NFκB, por lo que estimula a una sobreexpresión de las caspasas 3 y 9, además de otros tipos de proteínas que son generadoras de la apoptosis, y también la bromelina produce una disminución considerable de los valores de Bcl-2. (García, 2017).

La curcumina: este compuesto es un polifenol natural, que es encontrado en *Curcuma longa*. La curcumina tiene la capacidad de trabajar en el organismo como un antiinflamatorio y un agente antiproliferativo, ya que genera una reducción en los niveles de ciclooxigenasa-2. Como se ha mencionado en un estudio de cáncer cervical, este

compuesto disminuye los niveles de proteínas anti-apoptóticas, tales como Bcl-2, Bcl-xL, y estimula aquellas proteínas proapoptóticas como Bcl-2 y las caspasas 3 y 9, asistiendo, de este modo, el proceso de apoptosis. Se han analizado diferentes análogos de la curcumina, que han resultado ser mucho más potentes en cuanto a la prevención de la expresión de COX-2. (García, 2017).

La cumarina: se encuentra localizado en una gran cantidad de plantas y especias utilizadas en la cocina. En diferentes investigaciones, donde se utiliza la cumarina como compuesto activo, las cuales fueron realizadas en células de cáncer de pulmón, reflejan una disminución en los niveles de Bcl-xL y COX-2, mientras que, por otra parte, se genera una sobreexpresión de p53 y la vía NFκ., NFκB Otro compuesto importante presente en plantas es la fisetina, la cual corresponde a un flavonoide que estimula la apoptosis y suprime el crecimiento de células de cáncer de colon, a través de una inhibición de COX-2 y otros tipos de vías de señalización. (García, 2017).

El sulforafano: es un compuesto biológicamente activo, el cual es extraído directamente de plantas crucíferas. El sulforafano presenta una eficaz actividad anticancerígena e inflamatoria, a través del bloqueo de los principales genes de moléculas relacionados en la apoptosis, en los que se puede mencionar a Bcl-2 y Bcl-xL. También se incluye la proliferación celular, donde se encuentran implicadas la COX-2 y ciclina; por último, está la metástasis celular, que engloba el VEGF, MMP-9. (García, 2017).

El galato de epigallocatequina: es un compuesto que se puede encontrar en el té verde, el cual está relacionado en la disminución de la proliferación celular y en la inducción de la apoptosis, según diversos estudios realizados en cáncer de próstata. Es importante mencionar que la combinación de galato de epigallocatequina, en conjunto con un inhibidor específico de COX-2, mejora exponencialmente la inhibición del crecimiento celular, la inducción de la apoptosis, la expresión de Bax, procaspasas 6 y 9, y la inhibición de la vía NFκB, proporcionando un sinergismo positivo en la terapia antitumoral. Se han realizado otras investigaciones, donde se utilizan polifenoles del té verde y otros inhibidores específicos de COX-2 como el celecoxib, y de igual forma muestran unos efectos aditivos antitumorales. (García, 2017).

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

Enfoque de la investigación

Según Hernández, Fernández y Baptista (2016), el enfoque cualitativo se guía por diferentes áreas o temas significativos de la investigación; se recolecta información y se procede al análisis de los datos respectivos. En las revisiones bibliográficas, las cuales llevan un intensivo análisis de la literatura, se pueden generar preguntas antes, durante y después de la recolección e interpretación de estos datos, lo cual sirve para identificar cuáles son las preguntas más relevantes del tema a investigar. Este tipo de enfoque se selecciona cuando el principal propósito es examinar la forma en la que las personas logran percibir y experimentar fenómenos que los rodean; también es recomendable utilizarlo cuando el tema de investigación es poco explorado. Este proceso cualitativo inicia con una respectiva idea de investigación.

Como se menciona anteriormente, una revisión bibliográfica tiene como fin realizar una exhausta investigación documental, condensar un volumen bastante amplio de información procedente de muchas fuentes, lograr establecer relaciones intertextuales y analizar las diferentes posturas frente a un problema, con el fin de lograr escribir un texto coherente que sintetice los resultados y las conclusiones. Por otra parte, para este tipo de investigación se da la recolección de datos sin medición numérica, para descubrir, o bien afinar, preguntas de investigación durante el proceso de interpretación. (Hernández et al., 2016).

En esta revisión bibliográfica correspondiente se pretende utilizar un enfoque cualitativo, ya que se desea analizar cuál es la efectividad antitumoral que presentan los inhibidores específicos de ciclooxigenasa-2, con el fin de tomar en cuenta, en el futuro, nuevas terapias alternativas para el tratamiento del cáncer, ya que esta patología día con día crece más su incidencia a nivel mundial, y el abordaje terapéutico convencional presenta muchas limitantes y efectos secundarios.

Diseño de la investigación

En la metodología de una investigación no experimental, en este caso, una revisión bibliográfica, se puede utilizar para un diseño transversal o transeccional, los cuales son

tipos de diseños, en una investigación, que mantienen como objetivo principal la recolección de datos en un momento o tiempo único, descubriendo las variables que permitan destacar cuál ha sido la incidencia y la interrelación en un momento específico analizado en la actualidad, y con esto se logra examinar las diferentes propuestas de los autores a través del tiempo, para así relacionar cuáles han sido los cambios más relevantes. (Hernández et al., 2016).

Los autores Hernández, Fernández y Baptista (2016) mencionan, en su libro, que los diseños transversales descriptivos tienen, como objetivo principal, indagar sobre la incidencia en las diferentes modalidades de una o más variables en la probación; este procedimiento consiste en seleccionar variables en un grupo de personas, objetos, fenómenos, o bien contextos, y proporcionar su debida descripción; aquellas investigaciones que establezcan una hipótesis también son de diseño descriptivo. Con todo lo mencionado anteriormente, se puede definir este trabajo como una revisión bibliográfica, que tiene un diseño transversal descriptivo.

Con las definiciones mencionadas anteriormente, de los tipos de enfoques que se le pueden dar a una investigación, se determina que esta revisión bibliográfica tiene un enfoque trasversal descriptivo, ya que se pretende recopilar información relevante de diferentes autores y en años distintos, mediante el análisis de estudios y artículos científicos, que respalden la efectividad del uso de los inhibidores específicos de ciclooxigenas-2 en terapia antitumoral; por otra parte, esta investigación también se enfoca en destacar diversos detalles como las propiedades, las principales características y los beneficios que se logren encontrar durante el análisis de la información, lo que la hace de tipo descriptiva.

Criterios de inclusión y exclusión

En esta revisión bibliográfica se incluyeron artículos científicos, relacionados con la enfermedad del cáncer, tipos de ciclooxigenasas, y la relación que existen entre esta patología y la ciclooxigenasa-2, los cuales fueron tomados de las principales bibliotecas virtuales, tanto a nivel nacional como internacional, entre un rango no mayor a 10 años, tanto en idioma español como en inglés. Se excluyeron todos aquellos artículos científicos de páginas no confiables, fuentes terciarias, en las cuales la información presente no

estuviera debidamente referenciada o directamente relacionada con el tema; también aquellos artículos científicos que no presentaban fecha de elaboración y los que sobrepasaban los 10 años de publicación.

Fuentes de información

En este apartado se mencionan los artículos científicos que se tomaron en cuenta para la realización de la revisión bibliográfica. Se seleccionaron 15 artículos científicos específicos, los cuales fueron publicados entre el período del 2010 al 2019; estos aportan diferentes tipos de información, la cual es necesaria e indispensable para lograr responder los tres objetivos específicos planteados.

Tabla 4. Fuentes de información de la recopilación de artículos

Año	Autores	Título	País	Descripción
2010	Peluffo, G.D.	Rol de la ciclooxigenasa-2 en la progresión de tumores de pulmón y mama.	Argentina.	Consiste en una tesis doctoral de tipo experimental, en la cual se menciona el rol que presenta la ciclooxigenasa-2 en la progresión del cáncer de mama y del cáncer pulmonar. En estos modelos de tumor, la inhibición de COX-2 redujo el crecimiento del tumor primario y el desarrollo metastásico, así como también los síndromes paraneoplásicos provocados en los diferentes tejidos.
2012	Xiao, Y., Teng, Y., Zhang, R. y Luo, L.	Efecto antitumoral del celecoxib, inhibidor selectivo de la COX-2 sobre el adenocarcinoma	China.	Se evalúa, por medio de un estudio <i>in vivo</i> , el efecto antitumoral del celecoxib sobre el adenocarcinoma endometrial en ratones, suministrando de 2 a

		endometrial in vitro e in vivo.		4 mg vía oral de este fármaco, y otro grupo es tratado con solución salina. Se determinó que en los grupos de ratones tratados con celecoxib, la proliferación celular se inhibió significativamente, de una manera dependiente de la concentración y el tiempo.
2012	Dai, Z.J., Xiao-Bin, M., Hua-Feng, K., Gao, J., Min, W.L., Guan, H.T., Diao, Y., Lu, W.F. y Wang, X.J.	Actividad antitumoral del inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2, Celecoxib, en el cáncer de mama in vitro e in vivo.	China.	Bajo un estudio <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> se investigaron los efectos antitumorales del celecoxib, el cual corresponde a un inhibidor específico de ciclooxigenasa-2 sobre el cáncer de mama, ya que está demostrado que la sobreexpresión de COX-2 promueve la carcinogénesis, la proliferación tumoral, la angiogénesis, la prevención de la apoptosis y la inmunosupresión. Se determina que el Celecoxib inhibió la proliferación de líneas celulares de cáncer de mama <i>in vitro</i> y evitó la aparición de cáncer de mama de rata inducido químicamente.
2013	Yi-Rang Na, Y.R., Yoon, Y.N., Son, D.I. y Seok, S.H.	La inhibición de la ciclooxigenasa-2 bloquea la diferenciación de los	Corea.	Este artículo corresponde a un análisis <i>in vivo</i> , donde se plantea una hipótesis, la cual es que la inhibición de la COX-2 afecta

		macrófagos M2, y suprime la metástasis en un modelo de cáncer de mama murino.		las características potencialmente relevantes para la metástasis de las células tumorales; se analizan tejidos murinos, y se determina que el etodolac inhibió la diferenciación de los macrófagos M2, factor de crecimiento endotelial vascular A y C; también redujo significativamente la metástasis pulmonar.
2013	Rosas, C., Roa, I., Sinning, M., Fuenzalida, B. y Lemus, D.	Efecto del celecoxib en una variante multirresistente del tumor TA3. Una descripción histológica.	Chile.	Por medio de un análisis <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> en ratones se determina el efecto antitumoral del inhibidor específico de ciclooxigenasa-2; en este artículo se utilizó “celecoxib” sobre la línea tumoral multirresistente a drogas del tumor TA3. Se observa que el tumor muestra una marcada heterogeneidad, algunas áreas de necrosis y una neovascularización central y periférica.
2014	Meng, C., Lu, Z., Fang, M., Zhog, X., Dai, K., Zhang, S., Luo, J. y Luo,	Efecto del celecoxib combinado con el fármaco de quimioterapia, en los comportamientos	China.	En este artículo científico experimental se investiga en ratones desnudos hembras con células de cáncer gástrico SGC-7901, la combinación del

	Z.	biológicos malignos del cáncer gástrico.		celecoxib con quimioterapia (tegafur/gimeracilo/oteracilo potasio), ya que esta combinación muestra un efecto sinérgico positivo, disminuyendo la proliferación, la linfangiogénesis, y promueve la apoptosis.
2015	Liu, J., Wu, J., Zhou, L., Pan, C., Zhou, Y., Du, W., Xiaofeng, J.C., Jingnan, Z., Shuai Chen, S., Liu, R.Y. y Huang, W.	ZD6474. Una nueva estrategia de tratamiento para el osteosarcoma humano y su potencial efecto sinérgico con celecoxib.	Japón.	En este artículo científico se estudia si existe una sinergia entre un inhibidor de la tirosina quinasa y un inhibidor específico de ciclooxigenasa-2, ya que ambos se encuentran sobreexpresados cuando hay presencia de un osteosarcoma. Se concluye que el celecoxib solo y en conjunto con el ZD6474 inhibe significativamente el crecimiento de células de osteosarcoma de forma dependiente de la dosis, <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> .
2015	Liu, B., Qu, L. y Yan, S.	La ciclooxigenasa-2 promueve el crecimiento del tumor y suprime la actividad del tumor.	China.	Consiste en una revisión bibliográfica, donde se investiga la relación que existe entre la inflamación crónica y la carcinogénesis. Al final del artículo se determina que un aumento de COX-2 en el cuerpo

				humano promueve la angiogénesis, la invasión tisular de tumores, la resistencia a la apoptosis y la quimioterapia.
2016	Chen, L., Huang, F. y Bin, H.	¿Celecoxib mejora la eficacia de la quimioterapia para el cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado?	China.	Es un metaanálisis realizado a 206 ensayos, tiene como objetivo principal comparar los principales puntos primarios y secundarios del tratamiento farmacológico con celecoxib más quimioterapia <i>versus</i> la quimioterapia sola en pacientes con cáncer de pulmón avanzado de células no pequeñas, determinando que esta combinación farmacológica es altamente efectiva.
2016	Thompson, P., Ashbeck, E., Roe, D., Fales, L., Buckmeier, J., Wang, F., Hsieh Hsu, C., Ahn, D. y Boland, C.	Celecoxib para la prevención de adenomas colorrectales: resultados de un ensayo controlado aleatorizado suspendido.	Estados Unidos.	Se analizó, por medio de un estudio clínico aleatorizado en pacientes de edades medias, el efecto antitumoral y quimiopreventivo que presenta el celecoxib, obteniéndose un resultado positivo, ya que se logró comprobar su efectividad en la inhibición de la incidencia de adenomas colorrectales.
2016	Roa, I. M. Cartín, M., Muñoz, M., Rosas, C. y	Celecoxib/PLGA suprime angiogénesis y metástasis pulmonar de un cáncer mamario	Chile.	Se analizó el patrón de metástasis pulmonar y angiogénesis, luego de la aplicación del antiangiogénico

	Lemus, D.	murino experimental.		Celecoxib microencapsulado en ácido poli (láctico-coglicólico), mediante un análisis <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> en 18 ratones, con el fin de observar el efecto antitumoral que este fármaco presenta sobre las células cancerígenas de pulmón.
2017	Roa, I., Cartín, M., Vilos, C., Rosas, C. y Lemus, D.	Angiogénesis e inhibición de la progresión tumoral de la ciclooxigenasa-2 Inhibidor selectivo de celecoxib asociado a poli (ácido láctico-coglicólico) en la línea celular tumoral resistente a la quimioterapia.	Chile.	En este artículo científico surge la necesidad de investigar nuevas terapias alternativas para el tratamiento del cáncer; por esta razón se realizó un experimento <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> , donde los ratones fueron inoculados con células de adenocarcinoma mamario resistentes a la quimioterapia, y tratadas con el celecoxib, por su acción antiangiogénica, en combinación con ciertos compuestos poliméricos como el ácido coglicólico láctico, el cual ayuda a mejorar la biodisponibilidad y disminuye los efectos secundarios.
2017	Gulyas M., Mattsson, J.S.M., Lindgren A., Lamberg, EkL,	La expresión de la COX-2 y los efectos del celecoxib además de la quimioterapia estándar en el cáncer de pulmón	Suecia.	En este artículo científico se realizó un ensayo multicéntrico de fase III, donde se analizaron 316 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas

	Lundström, K., Behndig, A., Holmberg, E., Micke, P. y Bergman, B.	de células no pequeñas avanzado.		avanzado, los cuales fueron aleatorizados para recibir celecoxib o placebo hasta un año; además de una combinación de quimioterapia basada en platino de dos fármacos, con el fin de determinar cuán eficiente es agregar a la terapia convencional un inhibidor específico de COX-2. Al final del análisis no se demuestra ningún beneficio alguno.
2017	Valverde, A., Peñarando, J., Cañas, A., López, L., Conde, F., Guil, S., Hernández, V., Villar, C. y Morales Rodríguez, A.	La adición de celecoxib mejora el efecto antitumoral del cetuximab en el cáncer colorrectal: papel del eje de señalización EGFR-RAS-FOXM1- β -catenina.	España.	En este artículo científico se realizó un ensayo <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> a ratones desnudos, donde su objetivo primordial era mostrar la eficacia terapéutica que presenta la combinación de un inhibidor específico de COX-2 en conjunto con un anticuerpo monoclonal en el tratamiento de cáncer colorrectal.
2018	Jiménez, L., Rodríguez-Chávez, J.L., Ramírez Flores, S., Rodríguez-Villa, P., Jiménez Partida, M., Cervantes Rodríguez, G.,	Manejo del hepatocarcinoma con celecoxib y pentoxifilina: reporte de un caso clínico.	México.	Este artículo corresponde a un caso clínico, donde se analiza el hepatocarcinoma, el cual tiene una alta incidencia, y es el sexto tumor más frecuente a nivel mundial. Las personas con esta patología presentan un pronóstico poco alentador; por esta razón se investigan nuevas

	Hernández Flores, G., Solís-Martínez, R. y Bravo-Cuéllar, A.			terapias alternativas, como el uso del celecoxib y pentoxifilina en pacientes tumorales, con resultados prometedores, debido a sus efectos antiinflamatorios, antiangiogénicos, antifibróticos y proapoptóticos. El paciente examinado presenta una respuesta sorprendente, una reducción del tamaño de la lesión casi en su totalidad y, por lo tanto, una mejoría del estadio.
2018	Mohammed, A., Sastry, N., Madka, V. y Rao, C.	Agentes antiinflamatorios clínicamente relevantes para la quimioprevención del cáncer colorrectal: nuevas perspectivas.	Estados Unidos.	Metaanálisis, donde se evalúan y analizan diferentes estudios, tanto preclínicos como clínicos, para determinar la efectividad que presenta el celecoxib en la quimioprevención del cáncer colorrectal.
2018	Stephen John, S.R., Nozuhur, S., Moreno-Sánchez, R., Rodríguez-Enríquez, S. y Pritchard, R.	AINE celecoxib: un potente agente citotóxico pro-oxidante mitocondrial que sensibiliza los cánceres metastásicos y las células madre del cáncer a la quimioterapia.	Australia y México.	Este artículo es una revisión bibliográfica, donde se analizan los efectos negativos de la hipoxia intermitente, la cual provoca en el organismo una fosforilación oxidativa, que altera el estrés y aumenta la producción mitocondrial de especies reactivas de oxígeno; esto ocasiona la reprogramación metabólica de las células tumorales y las células madre

				cancerosas, y la aparición de células cancerosas altamente metastásicas.
2019	Benedetti-Padrón, I. y Becerra-Mejía, D.	Expresión de la ciclooxigenasa-2 en carcinoma colorrectal, una revisión narrativa.	Colombia.	Se realizó una revisión bibliográfica del efecto positivo que presentan la inhibición de ciclooxigenasa-2 en el enlentecimiento del carcinoma colorrectal, ya que estos fármacos han sido propuestos como reguladores de la proliferación celular, y se ha planteado que puede jugar un papel importante en el desarrollo del tejido metaplásico y displásico, así como en el desarrollo y progresión de diferentes tipos de tumores.
2019	Hua, J., Hong, Y., Li, W., Bai, Y. y Ni, L.	Eficacia de erlotinib y celecoxib para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado.	China.	Corresponde a un ensayo retrospectivo, donde se evalúa la eficacia y la toxicidad de erlotinib en combinación con el celecoxib, para el tratamiento de pacientes chinos con cáncer de pulmón de células no pequeñas.
2019	Veettil, S., Nathisuwan, S., Mooi Ching, S., Jinatongthai, P., Ghee Lim, K., Tong Kew, S. y	Eficacia y seguridad de celecoxib sobre la incidencia de adenomas colorrectales recurrentes: una revisión sistemática y	Malasia.	Metaanálisis basado en una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios, donde se compara el celecoxib a diferentes concentraciones utilizadas en pacientes con

	Chaiyakunapru, N.	un metaanálisis.		antecedentes de adenomas colorrectales, con el fin de determinar la eficacia y seguridad que este fármaco muestra en la terapia antitumoral.
--	----------------------	------------------	--	--

Nota: Elaboración propia.

Categoría de análisis

En este apartado del marco metodológico se trata de identificar y definir las distintas categorías de análisis, las cuales se extraen de los objetivos específicos de la presente revisión bibliográfica. Estas categorías deben ser descritas de una manera conceptual.

Categoría de análisis 1. Nivel de efectividad que presentan los inhibidores de específicos ciclooxygenasa-2.

El nivel de efectividad farmacológica, que presentan los inhibidores específicos de COX-2, hace referencia al grado de un buen funcionamiento de un tratamiento en la práctica clínica. Una vez que el fármaco esté disponible en el torrente sanguíneo, estos inhiben, de una manera eficiente y efectiva, la enzima de la ciclooxygenasa y, como consecuencia de esto, también se inhibe la formación de prostaglandinas, particularmente la PGE2 y la PGL2, que son provenientes del ácido araquidónico.

Categoría de análisis 2. Beneficio del uso de los inhibidores específicos de ciclooxygenasa-2 en terapia antitumoral.

Se entiende por beneficio de los inhibidores específicos de ciclooxygenasa-2 a un bien que se hace, o que se recibe en el organismo después de su administración. El término empleado también se utiliza como un sinónimo de utilidad o ventaja, que estos fármacos aportan específicamente en la terapia antitumoral.

Categoría de análisis 3. Efectos secundarios más relevantes que presentan los inhibidores específicos de ciclooxigenasa-2 en la terapia antitumoral.

Se puede definir, al efecto secundario de los inhibidores específicos de ciclooxigenasa-2, como cualquier evento diferente de la acción terapéutica buscada, que puede ser la principal razón de abandono en la terapia farmacológica. Una dosis mayor a la recomendada puede hacer que aparezcan efectos secundarios.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

En este capítulo se van a exponer y analizar los resultados de la presente investigación, los cuales comprenden un análisis del efecto farmacológico antitumoral que presentan los inhibidores de COX-2, abarcando temas como la eficacia y seguridad que tienen estos fármacos en combinación con terapias convencionales, sus principales beneficios y efectos adversos, como una nueva opción de tratamiento quimiopreventivo o terapia antitumoral. El análisis realizado en este apartado se deriva del objetivo principal y de los tres objetivos específicos planteados al principio de esta investigación, tomando artículos previamente seleccionados según los criterios de inclusión y exclusión descritos anteriormente, encontrados en las bases de datos como NCBI, PUBMED, entre otras.

Eficacia y seguridad que presentan los inhibidores específicos de COX-2, en combinación con tratamientos convencionales para la terapia farmacológica antitumoral

En este apartado se muestra cuán efectivos y seguros son los inhibidores específicos de ciclooxigenasa-2 cuando son combinados con terapias tradicionales, utilizadas en el tratamiento del cáncer, y si estos fármacos logran potenciar el efecto de los antineoplásicos.

Según John et al. (2018), establecen que se han logrado determinar efectos positivos anticancerígenos de una forma sinérgica cuando existe una combinación de celecoxib con 5-fluorouracilo, o bien con oxaliplatino en modelos murinos de cáncer colorrectal; también el uso conjunto del celecoxib con dacarbazina en modelos de melanoma o con doxorubicina para el cáncer de mama murino metastásico.

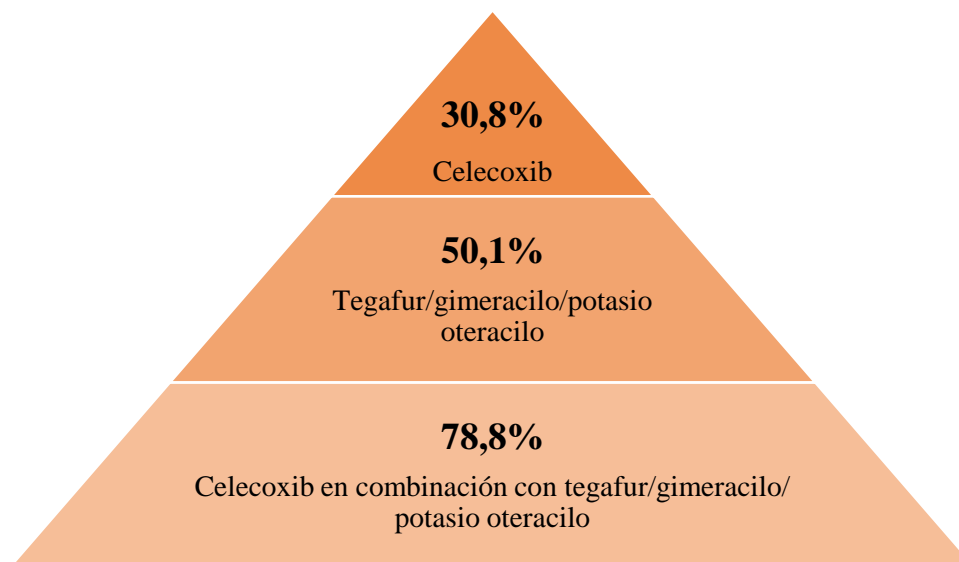
Estos datos se han obtenido por medio de gran cantidad de ensayos preclínicos, que confirman la capacidad que presenta celecoxib para quimiosensibilizar las células cancerosas, transformándolas en células mucho más susceptibles a otros medicamentos convencionales utilizados en el cáncer, como la quimioterapia. Los inhibidores específicos de COX-2 pueden llegar a eliminar las células cancerosas, independientemente de las regiones diferencialmente metiladas, p53 o enzimas de reparación de desajuste de ADN, ya que actúan atacando el metabolismo mitocondrial. (John et al., 2018).

Por otra parte, este mismo autor menciona que el celecoxib, en conjunto con la quimioterapia, ha demostrado gran eficacia antitumoral en los cánceres humanos metastásicos en estadio avanzando; estos datos se han obtenido por medio de una gran cantidad de ensayos clínicos realizados. Se mencionan algunos de los principales estudios con resultados positivos en la terapia mixta; el primero corresponde a un ensayo llamado ADAPT, el cual fue realizado en la fase II; esta investigación tiene como principal objetivo evaluar la eficacia de la capecitabina y del celecoxib, más la radiación después de la quimioterapia de primera línea, mostrando un resultado positivo en la tasa de respuesta, y una supervivencia mucho más prolongada, con la combinación de celecoxib en el cáncer colorrectal metastásico en estadio IV, pacientes a los 10 años de seguimiento. (John et al., 2018).

En este artículo, también se describe un gran estudio de terapia sistémica en cáncer de próstata avanzado o metastásico, donde se realiza la evaluación de la eficacia del fármaco inhibidor específico de COX-2 en combinación con un antineoplásico; el análisis obtenido de subgrupos de pacientes con metástasis al inicio mostró una mejora significativa tanto en la supervivencia general como en la supervivencia libre de fracaso, mayoritariamente para el grupo de celecoxib-ácido zoledrónico, en comparación con el grupo de control. (John et al., 2018).

Según Meng, C. et al. (2014), en un estudio realizado sobre la actividad antitumoral del celecoxib en conjunto con la quimioterapia, se analizan los comportamientos biológicos del cáncer gástrico, determinando la eficacia y seguridad de esta terapia en diferentes puntos claves del crecimiento y desarrollo tumoral. Este ensayo se realizó en ratones desnudos, donde se les administra quimioterapia sola, y quimioterapia en combinación con un inhibidor específico de COX-2, tratados durante 3 semanas. Posterior al tratamiento, se calculó el índice de proliferación, proteínas relacionadas con la apoptosis, factor de crecimiento endotelial vascular C, y la densidad de vasos linfáticos se cuantificó en tejidos tumorales por inmunohistoquímica, de ambos tratamientos. Esta investigación arroja resultados positivos en la tasa de inhibición tumoral, teniendo un mayor porcentaje de inhibición cuando se utiliza un tratamiento combinado; por lo tanto, el celecoxib, en conjunto con tegafur/gimeracilo/potasio oteracilo, presenta un efecto antitumoral sinérgico.

Figura 14. Porcentajes de inhibición tumoral en ratones tratados con diferentes fármacos



Nota: Elaboración propia.

El índice de proliferación de las células cancerígenas determinadas en este estudio presenta los siguientes valores: grupo control, 79,49%, grupo celecoxib, 59.76%, grupo tegafur/gimeracilo/potasio oteracilo, 52.70% y grupo de combinación, 32.24%, observándose que el índice de proliferación es mucho más bajo cuando se utiliza una terapia farmacológica antitumoral, en comparación con el grupo control; entre estos datos recopilados, el que presenta una mayor efectividad al tratamiento esperado es el grupo celecoxib, en combinación con tegafur/gimeracilo/oteracilo potasio. Se afirma, de esta manera, la existencia de una sinergia entre ambas terapias. (Meng et al., 2014).

Los autores mencionan, en su artículo, que al finalizar la etapa de resultados se observa que tanto celecoxib como tegafur/gimeracilo/oteracilo potasio tienen la capacidad de promover la apoptosis de los tumores de xenoinjerto de cáncer gástrico en ratones desnudos; sin embargo, el índice de apoptosis aumenta su porcentaje positivamente cuando se utiliza una terapia convencional, en conjunto con un inhibidor específico de COX-2. La expresión de la proteína Bcl-2, en el grupo de combinación, fue mucho menor que en el grupo de fármaco único; también la expresión proteína caspasa-3 se logró regular en los distintos grupos establecidos; no obstante, en el grupo de combinación fue mayor su efectividad. Tanto el celecoxib como los antineoplásicos tradicionales mostraron resultados

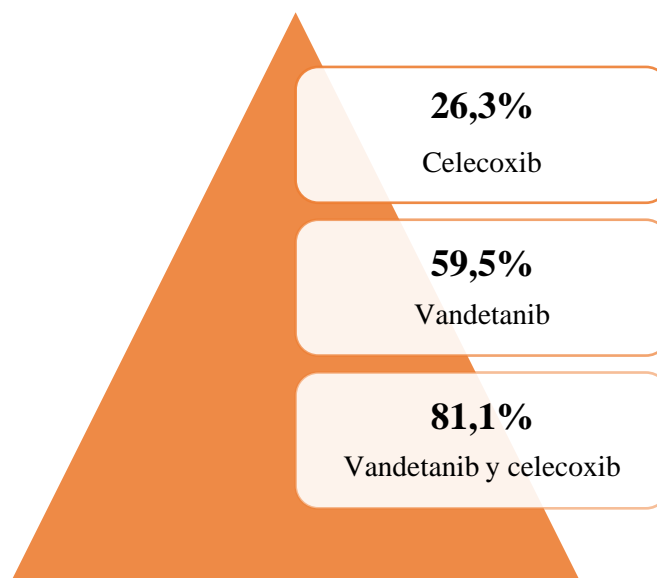
antitumorales efectivos, cuando se administraron solos, y aún más cuando existía la combinación de los dos fármacos mencionados, ya que se generó una eficacia antitumoral sinérgica en los xenoinjertos de cáncer gástrico. La combinación de celecoxib y tegafur/gimeracilo/oteracilo potasio logró disminuir en mayor cantidad el crecimiento tumoral *in vivo*, por medio de la inhibición de la proliferación de células de cáncer gástrico, y promoviendo la apoptosis. (Meng et al., 2014).

Según Liu, J. et al. (2015), describen en su artículo una nueva estrategia farmacológica antitumoral para el osteosarcoma humano, utilizando un vandetanib en combinación con celecoxib. Se menciona que ambos fármacos dependientes de la dosis logran inhibir significativamente el crecimiento tumoral de los ratones desnudos; sin embargo, cuando se da una administración conjunta de ambos fármacos, se realiza un sinergismo positivo. Los posibles mecanismos moleculares presentes para que se lleve a cabo esta sinergia son: el vandetanib estimula la baja regulación de la expresión de COX-2 por medio de la inhibición de la fosforilación de ERK, mientras que celecoxib promueve la inhibición dirigida por vandetanib de la fosforilación de ERK. Ambos fármacos ocasionan efectos antiproliferativos directos sobre las células de osteosarcoma humano, y el efecto antitumoral sinérgico de la combinación de un antineoplásico convencional con celecoxib puede indicar una nueva y muy eficaz estrategia de tratamiento dual en el osteosarcoma.

En este ensayo *in vivo* e *in vitro*, realizado en ratones desnudos, se logra observar cómo la terapia con múltiples objetivos siempre muestra un efecto antitumoral más fuerte que el de un solo objetivo. Se determinó la actividad anti proliferativa del vandetanib en combinación con el celecoxib, y se estableció que la terapia combinada presenta una actividad significativamente mayor que el tratamiento unitario. Por otra parte, también se investigó el efecto antitumoral de ambos fármacos en el crecimiento de xenoinjertos de osteosarcoma, dando como resultado que la administración de vandetanib en una concentración de (100 mg / kg / día) en combinación con celecoxib (150 mg / kg / día) presenta muchos más efectos antitumorales si se realiza una comparación con vandetanib o celecoxib solo. Los porcentajes de inhibición fueron del 81,1% cuando se utiliza el vandetanib con celecoxib vs. 59,5% vandetanib y 26,3% celecoxib; esta terapia combinada muestra un efecto antitumoral sinérgico. No se presentaron efectos adversos obvios sobre el

peso corporal de los ratones en los estudios, lo que indica que el agente único vandetanib y vandetanib combinados con un inhibidor específico de COX-2 probablemente sean bien tolerados en el organismo. (Liu et al., 2015).

Figura 15. Porcentajes de inhibición en el crecimiento de xenoinjertos de osteosarcoma en ratones desnudos tratados con terapia convencional vs. la terapia combinada con celecoxib

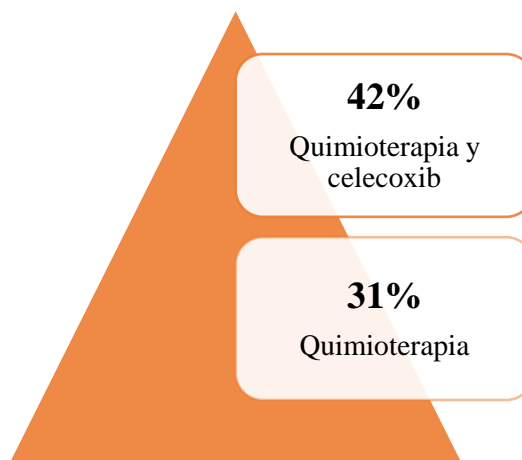


Nota: Elaboración propia.

Los autores Chen et al. (2016), realizaron un metaanálisis, que compara los puntos finales primarios y secundarios del tratamiento con celecoxib, en combinación con la quimioterapia versus la quimioterapia sola, para los pacientes que presenten cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzadas. Para esto se seleccionaron previamente 206 estudios aleatorios, evaluando detallada y únicamente 6 de ellos. Estos artículos describen la relación que existe con el uso combinado entre un inhibidor específico de ciclooxigenasa-2 y un tratamiento oncológico tradicional. En los diferentes ensayos analizados, los cuales abarcan una población de 1181 pacientes, se logra determinar que existe un aumento evidente en la tasa de respuesta global, y un beneficio clínico antitumoral en aquellos pacientes que utilizaron celecoxib más quimioterapia, en comparación con la quimioterapia sola. También, estos resultados combinados muestran que celecoxib, en conjunto con una terapia convencional, como lo es la quimioterapia, presenta una mayor efectividad contra el cáncer cuando se relaciona estadísticamente con la quimioterapia unitaria, por lo que se puede hablar de una sinergia medicamentosa.

Seguido a esto, cuatro estudios informan que las tasas de respuesta y supervivencia son mayores con el régimen de tratamiento combinado; sin embargo, dos de estos seis ensayos analizados muestran mejoras similares, tanto para la terapia combinada como para la tradicional. Por otra parte, se logró determinar que la citotoxicidad de diferentes agentes quimioterapéuticos, en esta patología, puede llegar a mejorar considerablemente, por medio del uso complementario con inhibidor específico de la COX-2, pero los efectos sinérgicos varían considerablemente dependiendo de la dosis empleada. El uso continuo del celecoxib, en combinación con irinotecán y docetaxel, provoca que mayor cantidad de células en este tipo de cáncer se sometan al proceso de apoptosis. Además, otro estudio demostró que un inhibidor específico de la COX-2 es capaz de antagonizar la citotoxicidad y la actividad proapoptótica de un agente quimioterapéutico, en células de cáncer gástrico humano, al disminuir la acumulación intracelular. Estos resultados expuestos en este metaanálisis explican la eficacia antitumoral que presenta el celecoxib más la quimioterapia, en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón avanzado de células no pequeñas. (Chen et al., 2016).

Figura 16. Aumento que se genera en la tasa de respuesta global y en el beneficio clínico cuando se utiliza una terapia combinada en comparación con una terapia convencional



Nota: Elaboración propia.

Por último, Valverde, A. et al. (2017), en su artículo, el cual tiene como objetivo principal evaluar la eficacia antitumoral que existe cuando se utiliza un inhibidor específico de COX-2 en combinación con cetuximab en el cáncer colorrectal, lograron determinar que

tanto el cetuximab, el cual corresponde a un anticuerpo monoclonal quimérico murino humano, como el celecoxib, presentan una capacidad antiproliferativa sobre las células Caco-2 cuando se administran por separado, pero se genera un efecto inhibitor, mucho más efectivo y potente, cuando ambos fármacos son utilizados de una manera combinada, disminuyendo positivamente la proliferación celular en un 80%. Además, solo la combinación de ambos fármacos tiene la capacidad de reducir la proliferación en un 50% en las células HT-29 resistentes a cetuximab.

Los diferentes datos obtenidos en este estudio muestran que la combinación de cetuximab y celecoxib inhibe estratégicamente la proliferación celular, la apoptosis inducida y las vías de señalización celular que son reguladas por el receptor del factor de crecimiento epidérmico, en células K-RAS no mutadas Caco-2 y HT-29. El efecto antitumoral *in vivo*, que se presenta en estos fármacos utilizados de una forma conjunta, fue mayor que cada una por separado, observándose una sinergia positiva medicamentosa, la cual ha sido descrita en el cáncer de cabeza, cuello y otros tipos de tumores, donde se han empleado el celecoxib y el cetuximab para las terapias anticancerígenas. En conclusión, este ensayo muestra que la combinación de cetuximab con celecoxib aumenta la eficacia y seguridad antitumoral de ambos fármacos en las células del cáncer colorrectal, y reduce la subpoblación de células madre cancerígenas, debido al deterioro del eje de señalización de EGFR-RAS-FOXM1- β -catenina. (Valverde, A. et al., 2017).

Tabla 5. Comparación entre los artículos utilizados para los resultados y discusión del primer objetivo general.

Autor	Inhibidor de COX-2	Terapia convencional	Principal resultado
John, S. et al. (2018).	Celecoxib.	Oxaliplatino, 5-fluorouracilo, doxorubicina, ácido zoledrónico, capecitabina	Efectos positivos anticancerígenos de una forma sinérgica, cuando existe una combinación de celecoxib y terapias farmacológicas tradicionales.
Meng, C. et	Celecoxib.		Resultados positivos en la tasa de

al. (2014).		Tegafur/gimeracilo, potasio oteracilo.	inhibición tumoral, teniendo un mayor porcentaje de inhibición cuando se utiliza una terapia combinada, presentando, así, un efecto antitumoral sinérgico.
Liu, J. et al. (2015).	Celecoxib.	Vandetanib.	Resultado positivo en la terapia combinada, ya que logra inhibir significativamente el crecimiento tumoral de los ratones desnudos, generando un sinergismo antitumoral altamente eficiente.
Chen, L. et al. (2016).	Celecoxi.b	Quimioterapia.	Aumento evidente en la tasa de respuesta global, y un beneficio clínico antitumoral en aquellos pacientes que utilizaron celecoxib más quimioterapia, observándose una sinergia medicamentosa.
Valverde, A. et al. (2017).	Celecoxib.	Cetuximab.	El cetuximab y celecoxib presentan una sinergia altamente positiva, ya que inhiben de una manera más efectiva la proliferación celular, la apoptosis inducida y las vías de señalización celular.

Fuente: Elaboración propia.

Discusión

La COX-2 es una enzima encargada de la formación de importantes mediadores biológicos, conocidos como prostanoïdes, los cuales incluyen las prostaglandinas, la prostaciclina y el tromboxano. Hoy en día, la evidencia clínica respalda el papel tan importante que presenta la COX-2 en la promoción del crecimiento de células tumorales, la

supervivencia y la angiogénesis a través de la actividad de la prostaglandina E2 derivada específicamente de la COX-2; este tipo de prostaglandina estimula el receptor de prostaglandina E2 para activar las diferentes vías como MAPK / ERK y PI3K / Akt, las cuales se encargan de activar diversos factores de transcripción que promueven la expresión de Cyclin D1, VEGF, AREG, Bcl-2. Todo esto ocasiona la proliferación celular tumoral, supervivencia, antiapoptosis y la angiogénesis. Por lo tanto, COX-2 se considera un objetivo terapéutico prometedor para múltiples neoplasias. Se ha visto cómo el tratamiento combinado, donde se utiliza un AINE selectivo y una terapia tradicional, presenta un efecto antitumoral sinérgico aditivo, siendo un tratamiento mucho más efectivo para inhibir estas vías por medio de la orientación de COX-2.

Como se describió anteriormente, en los 5 artículos analizados, el uso combinado de un inhibidor de ciclooxigenasa-2 y tratamientos quimioterapéuticos ocasionan una sinergia positiva medicamentosa, la cual trabaja en el organismo aspectos de replicación y supervivencia de las células cancerosas, ayudando a mejorar significativamente las diferentes respuestas ante estas terapias tradicionales, así como también la supervivencia del paciente posterior al diagnóstico y tratamiento, reduciendo drásticamente las tasas de reincidencia. Actualmente, estas terapias combinadas han demostrado beneficios curativos altamente eficaces para los tumores refractarios, los cuales han creado una resistencia antes o durante el uso de los antineoplásicos clásicos. Se observa cómo, en los diferentes artículos estudiados, se comparte el mismo resultado positivo antitumoral, brindando un porcentaje mayor cuando se utiliza una terapia mixta, destacando que se utilizaron diferentes tipos y familias de anticancerígenos convencionales, por lo cual se puede enfatizar aún más la gran efectividad que presenta esta combinación en el cáncer.

En general, los estudios evaluados muestran que la combinación de un inhibidor específico de COX-2 -en todos los ensayos se utilizó el celecoxib y un agente antineoplásico convencional- disminuye efectivamente la proliferación celular, la apoptosis inducida y las vías de señalización celular reguladas por el factor de crecimiento epidérmico, asegurando que el uso conjunto de ambas terapias es mucho más efectivo ante la presencia de un tumor que la terapia tradicional comúnmente utilizada. En resumen, estos resultados obtenidos determinan que la terapia combinada produce una sinergia

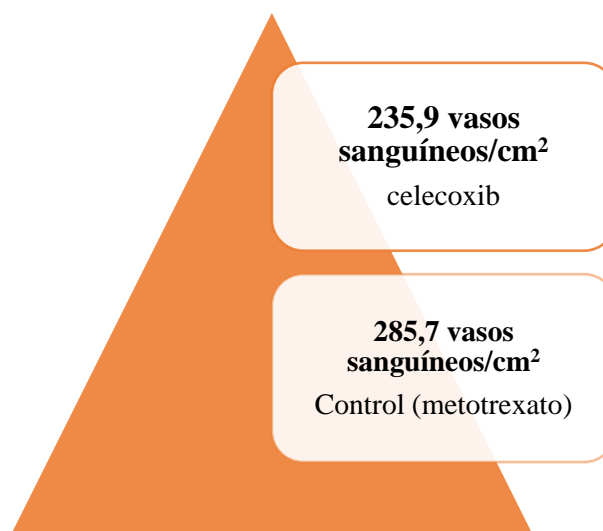
positiva, aumentado la eficacia antitumoral de ambos fármacos utilizados sobre las células cancerígenas del organismo, destacándose una posible nueva estrategia para el tratamiento integral en diferentes tipos de cáncer. Esto ocasiona un gran beneficio en los pacientes que presentan la enfermedad de cáncer ya que, como se menciona anteriormente, esta combinación de fármacos es eficaz en la terapia antitumoral, lo que genera una mayor efectividad en el tratamiento, así como también la mejora en la calidad de vida para el paciente, pues no se van a dar tantas fallas terapéuticas, y se obtendrá una disminución en el tiempo de tratamiento.

Principales beneficios que tienen los inhibidores específicos de ciclooxigenasa-2 en la terapia antitumoral, con el fin de establecer la utilidad que estos fármacos presentan en el cáncer

En este apartado se exponen los principales beneficios que presentan los inhibidores específicos de ciclooxigenasa-2 en el tratamiento del cáncer, con el fin de poder reducir la mortalidad, los síntomas, y evitar el abandono por fallas terapéuticas, o bien por gran cantidad de efectos colaterales en los pacientes, demostrando que esta familia de medicamentos aporta grandes beneficios, los cuales son altamente relevantes en la terapia antitumoral, mejorando la calidad de vida en ellos.

Según Roa, I. et al. (2017) en un ensayo *in vivo* e *in vitro* realizado a 18 ratones desnudos, tratados farmacológicamente durante 21 días con metotrexato, celecoxib y celecoxib/ PLGA, se destaca un principal beneficio antitumoral que presentan los inhibidores específicos de ciclooxigenasa-2, cuando se utiliza sobre las células tumorales de adenocarcinoma mamario TA3, las cuales son altamente resistentes a diferentes antineoplásicos como: metotrexato, vinblastina, 5-Fluoruracilo, cisplatino y CARFENISOP. En los resultados obtenidos en esta investigación, se puede observar cómo el celecoxib y el celecoxib microencapsulado logran disminuir beneficiosamente el desarrollo de metástasis pulmonar, en los ratones inoculados con este tumor multirresistente a la terapia, ya mencionada anteriormente; además de esto, también se disminuye la densidad microvascular.

Figura 17. Comparación entre el grupo control versus el celecoxib, para la disminución de la densidad microvascular en el pulmón cuando existen células multirresistentes



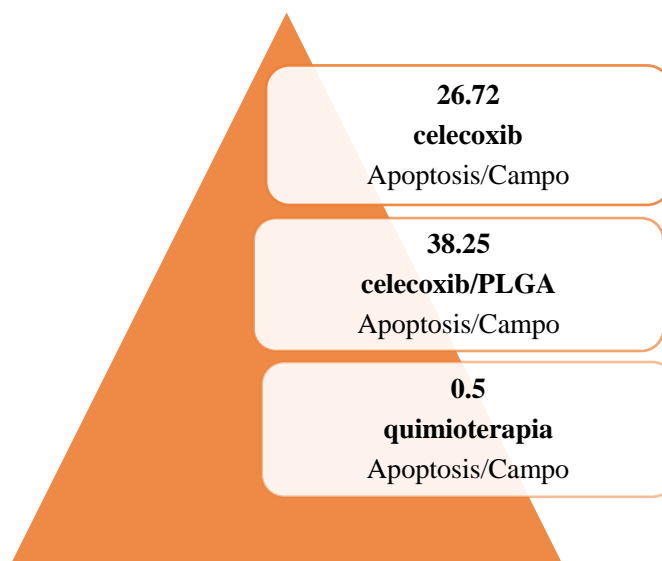
Nota: Elaboración propia.

Cartín et al. (2017), reafirman el beneficio positivo que presentan los inhibidores específicos de COX-2 sobre una línea celular tumoral resistente a la quimioterapia, donde se utiliza celecoxib en combinación con el ácido poli (láctico coglicólico) para mejorar su biodisponibilidad en el torrente sanguíneo. Este estudio se realizó en ratones, los cuales fueron inoculados con una línea celular de tumor mamario murino TA3-MTXR multirresistente a la quimioterapia tradicional, comparando un grupo de control, al cual se le administró quimioterapia, y un grupo experimental, donde se utilizó únicamente el celecoxib/PLGA; se obtuvo una mejor respuesta en este último grupo, ya que se determinó que el celecoxib era mucho más efectivo a la hora de disminuir la densidad microvascular, la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular, la proliferación celular, y se dio un aumento de la apoptosis en el tumor; entonces es evidente el gran beneficio que genera esta terapia alternativa en los diferentes tipos de cáncer resistentes.

La reducción de la densidad microvascular es de gran importancia en el cáncer, ya que es uno de los principales factores que permite el rápido crecimiento y metástasis de los tumores malignos, al lograr reducir la densidad del sistema microvascular. Principalmente, en los tejidos donde se encuentran las células cancerígenas, se controla considerablemente la diseminación por el resto del organismo, así como, también, se regula el crecimiento

descontrolado celular, proporcionando un importante beneficio para el paciente, ya que esta acción positiva se complementa con la disminución de la proliferación celular y un aumento de la apoptosis, generando una reducción en el tamaño y en la cantidad de células cancerígenas presentes, siendo el celecoxib una opción antitumoral efectiva para aquellos tumores multirresistentes, los cuales no responden a ninguna terapia tradicional.

Figura 18. Comparación en la cantidad de apoptosis en los diferentes campos evaluados



Nota: Elaboración propia.

En la imagen anterior se realiza una comparación en la cantidad de apoptosis en los diferentes campos evaluados, donde se mostró la presencia de núcleos tumorales y cuerpos apoptóticos a diferentes niveles y con diferentes terapias en líneas celulares multirresistentes.

Por otra parte, Peluffo (2010) expone, en su tesis doctoral, el beneficio significativo que se obtiene cuando se utiliza un inhibidor específico de COX-2 en la reducción de la progresión tumoral y los síndromes paraneoplásicos. Para esto se realizó un ensayo en ratones singénicos, a los cuales se les inoculó una línea celular LP07 en el flanco derecho, evaluándose su crecimiento tumoral dos veces a la semana. Se obtuvo como resultado que el celecoxib disminuyó considerablemente el número de leucocitos presentes en sangre periférica, así como también el peso de las muestras en los ratones portadores del tumor. Se observa cómo el celecoxib redujo el crecimiento celular cancerígeno y las metástasis pulmonares, tanto en número como en tamaño.

Uno de los principales síndromes, paraneoplásicos presentes en el cáncer, es la caquexia, la cual es evaluada como pérdida de peso corporal. En esta investigación se determinó que el celecoxib logra disminuir este síndrome, ya que los ratones del grupo de control perdieron alrededor del 10%-15% de su peso, mientras que los medicados con el inhibidor específico de COX-2 mantuvieron su peso corporal estable, e incluso mostraron un leve aumento. Las citoquinas IL-1 β e IL-6 están directamente vinculadas con el establecimiento de una respuesta inflamatoria sistémica, indispensable en el desarrollo de la caquexia, por lo que al día 30 de desarrollo tumoral y, cuando ya es claramente observable este síndrome, los niveles de la citoquina IL-1 β fueron exponencialmente mayores en el grupo control con tumor, mientras que se mantuvieron sin variar en los ratones sin tumor tratados con celecoxib, atribuyéndole un gran beneficio a esta nueva terapia antitumoral. (Peluffo, 2010).

La disminución de los síndromes paraneoplásicos en el cáncer es de gran importancia, ya que muchas veces llegan a producir malestar y hasta depresión en los pacientes que presentan estas patologías, siendo, así, una de las principales razones por las cuales se da el abandono en las terapias con antineoplásicos convencionales, ya que estos empeoran los síntomas. La caquexia es el síndrome más relevante, y el que más problemas genera, debido a que ocasiona una pérdida de peso de manera acelerada, provocando que el paciente presente debilidad, dolor muscular, fatiga, baja autoestima, pérdida de nutrientes esenciales para el organismo, entre otros. La disminución de estos síndromes paraneoplásicos, con inhibidores específicos de COX-2, ayuda a sobrellevar, de una manera más tranquila, efectiva y segura, los tratamientos del cáncer, aportando beneficios significativos para el paciente, tanto en su terapia antitumoral como en los síndromes que esta enfermedad y tratamientos generan.

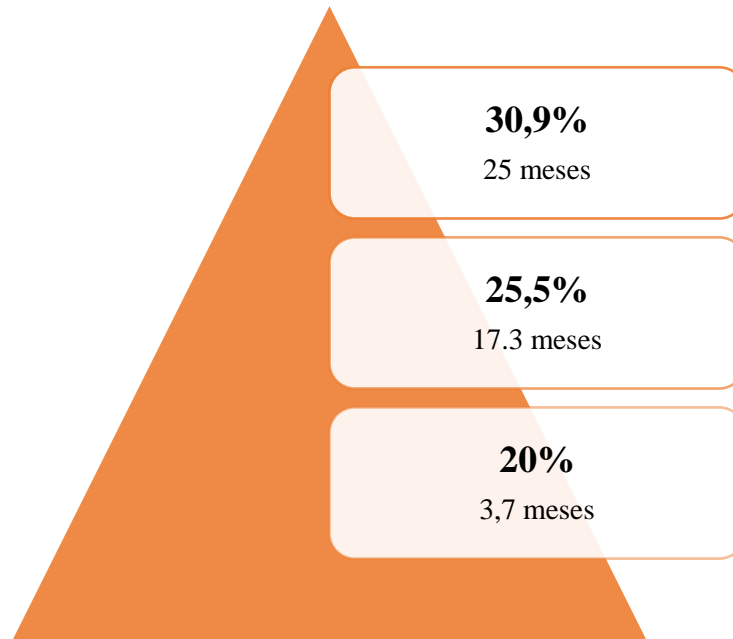
Según Mohammed, A. et al. (2018), destacan en su artículo el beneficio que presentan los inhibidores específicos de la enzima de COX-2 en la quimioprevención del cáncer colorrectal, ya que ayuda a prevenir de una manera efectiva las etapas tempranas, la recurrencia y la formación de nuevos pólipos. Los estudios preclínicos realizados en ratas, los cuales fueron analizados en esta investigación, demuestran que la administración de celecoxib a diferentes concentraciones logra disminuir la inducción total de los focos de

cripta aberrantes y la multiplicidad de la cripta; esto fortaleció la hipótesis de la inhibición selectiva de COX-2 para la quimiopreención de la carcinogénesis de colon. Los resultados obtenidos, en los diferentes ensayos realizados en los laboratorios, muestran que la administración oral de celecoxib inhibió la incidencia y la multiplicidad de tumores de colon en aproximadamente un 93%- 97%, dependiente de la dosis.

Por otra parte, en los estudios clínicos, los cuales son realizados en personas, se observa que los pacientes que fueron tratados con celecoxib presentan efectos quimiopreventivos positivos, ya que se disminuye efectivamente la incidencia acumulada de adenomas avanzados durante 5 años. También se comprobó que el uso diario de 400 mg de celecoxib al día reduce, significativamente, la aparición de adenomas colorrectales dentro de los tres años posteriores al procedimiento de polipectomía. El tratamiento específico con celecoxib ocasiona una disminución sustancial en los adenomas, en los que hay la expresión de COX-2 en gran concentración; por esta razón, el autor le atribuye un imponente beneficio quimiopreventivo a esta clase de medicamentos. (Mohammed et al., 2018).

Este último beneficio quimiopreventivo en el cáncer colorrectal se ve reflejado en una gran cantidad de estudios. Thompson et al. (2016), reafirman esta hipótesis en un ensayo controlado aleatorizado, hecho en una muestra de 824 pacientes aleatorios, donde 410 personas son tratadas con celecoxib 400mg al día y 414 personas con placebo, durante un periodo de 3 años. Se logra observar, a través del seguimiento realizado a estos pacientes, que la recurrencia del adenoma se redujo estadísticamente de manera significativa en un 31%, en el brazo donde se utilizó celecoxib, en comparación con el placebo; este estudio demuestra que incluso una exposición corta al celecoxib puede ser efectiva para la quimiopreención del adenoma. El porcentaje, en la reducción de la recurrencia del adenoma, es mucho mayor en aquellos pacientes que presentan adenomas avanzados previos. Este porcentaje preventivo se pierde rápidamente después de abandonar la terapia con el inhibidor específico de COX-2.

Figura 19. Reducción en la recurrencia del adenoma cuando existe una mediana exposición al celecoxib



Nota: Elaboración propia.

La quimioprevención es esencial en ciertas patologías que presentan alta incidencia de transformarse en cáncer, principalmente los problemas en el colon. Los inhibidores específicos de COX-2, investigados por su alta capacidad quimiopreventiva en estos tejidos, es un tratamiento utilizado de manera crónica por lapsos de tiempo bastante amplios, donde se observa que se reduce efectivamente la incidencia, la recurrencia y la multiplicidad de estos tumores, generando gran cantidad de beneficios, ya que los pacientes pueden tener un mayor control sobre su enfermedad y llevar una vida normal.

Tabla 6. Comparación entre los artículos científicos utilizados para los resultados y discusión del segundo objetivo específico, donde se exponen los principales beneficios de los inhibidores específicos de COX-2 en la terapia antitumoral.

Autor	Tipo de estudio	Tipo de inhibidor específico de COX-2 empleado	Principal beneficio reportado
Roa, I. et al. (2017)	Estudio in vivo e in vitro realizado en ratones.	Celecoxib.	Beneficio antitumoral positivo sobre líneas celulares altamente resistentes a los antineoplásicos.
Cartín, M. et al. (2017).	Estudio in vivo e in vitro realizado en ratones.	Celecoxib.	Beneficio positivo cuando trabaja sobre una línea celular tumoral resistente a la quimioterapia.
Peluffo, G. (2010).	Estudio in vivo e in vitro realizado en ratones singénicos.	Celecoxib.	Beneficio evidente en reducción de la progresión tumoral y los síndromes paraneoplásicos en el cáncer.
Mohammed, A. et al. (2018).	Estudios preclínicos y clínicos realizados en pacientes.	Celecoxib.	Beneficio en la quimiopreención del cáncer colorrectal.
Thompson, P. et al. (2016).	Estudios clínicos realizado en pacientes.	Celecoxib.	Beneficio en la quimiopreención de la carcinogénesis de colon.

Nota: Elaboración propia.

Discusión

Como se puede observar en la tabla 6, todos los estudios utilizados para los resultados de este apartado presentan algún beneficio relevante, con respecto a la utilización de los inhibidores específicos de ciclooxigenasa-2 en la terapia antitumoral. Actualmente se ha investigado exhaustivamente el empleo de estos fármacos sobre las líneas celulares altamente resistentes a todo tipo de quimioterapias, ya que se necesita buscar nuevas opciones farmacológicas que le brinden, al paciente, una mayor efectividad en el tratamiento de su patología. Se han observado grandes resultados positivos cuando existe un tratamiento con Celecoxib, ya que logra, de una manera eficaz, reducir la invasión tumoral y angiogénesis en el pulmón. En los dos estudios analizados, que presentan este mismo beneficio, se observan resultados muy similares, ya que en estos estudios el uso de un inhibidor específico de COX-2 sobre tumores multirresistentes a los diferentes antineoplásicos fue de gran ayuda, y muy eficaz en la reducción de la angiogénesis, la proliferación y la estimulación de la apoptosis en las células tumorales.

Los pacientes que presenten este tipo de tumores resistentes a las terapias tradicionales se verán beneficiados con el uso de los inhibidores específicos de COX-2, ya que, como se mencionó anteriormente, es una nueva opción de terapia antitumoral, la cual es efectiva en estos tipos de cáncer, los cuales ya no responden positivamente a ninguna otra terapia, provocando una mejor respuesta por parte del tumor, el cual puede tratarse, o bien hasta erradicarse, obteniendo una mejor terapia farmacológica, una mejor respuesta y, por último, un resultado antitumoral positivo, ayudando de esta forma a todos aquellos pacientes que presentan tumores multirresistentes, que han intentado con todas las terapias convencionales y no han visto mejoría.

Por otra parte, uno de los principales problemas que presentan los pacientes con cáncer, los cuales son sometidos a terapias convencionales, es la aparición de los síndromes paraneoplásicos; estos pueden ocasionar muchas veces el agravamiento de la enfermedad o el abandono de esta, y uno de los más evidenciados es la caquexia. Se encuentra documentado el papel que presentan los eicosanoides, como las ciclooxigenasas, en el establecimiento y el desarrollo de la caquexia asociada al cáncer, por lo cual la terapia con un inhibidor específico de COX-2 resulta altamente atractiva, ya que disminuye estos

síndromes paraneoplásicos generados por el cáncer y sus tratamientos, provocando una mejor respuesta en las terapias antineoplásicas utilizadas, así como también mejorando considerablemente la calidad de vida del paciente, ya que se evita tanto sufrimiento con la aparición de estos síndromes, principalmente el de la pérdida excesiva de peso.

En el estudio analizado para este resultado, específicamente se observa cómo las prostaglandinas, que son principalmente producidas por diversos tumores, estimulan la secreción de IL-6, por lo que la inhibición de la síntesis de las mismas con celecoxib protege de una manera positiva el establecimiento de la caquexia, mediado por la IL-6. El tratamiento con inhibidores específicos de COX-2 resultaría muy beneficioso para aquellas personas que se encuentran con cáncer, mejorando positivamente su salud, ya que se evita la disminución excesiva en el peso, el cual ocasiona una pérdida importante de componentes fundamentales para el organismo; también mejora su apariencia física y su autoestima, pues normalmente estos síndromes son los primeros en manifestarse en esta enfermedad, generando mucha depresión, dolor muscular, fatiga, decaimiento, y estos cuadros la mayoría de veces motivan al paciente a no luchar más por su vida; por esta razón es tan importante y beneficiosa la reducción o erradicación de los síndromes paraneoplásicos.

También, al disminuir estos síndromes, mejora considerablemente su tratamiento farmacológico antitumoral empleado, ya que el paciente se encuentra físicamente saludable, y no es lo mismo la eficacia farmacológica en una persona con un estado de caquexia avanzado, en comparación con otra que se encuentre en su peso normal; de esta manera se motiva el paciente con cáncer, y evitaría el abandono de las terapias tradicionales. Por otra parte, también se benefician el Estado y los centros de salud públicos, ya que las terapias anticancerígenas y los tratamientos farmacológicos posteriores a estas terapias representan un costo muy alto para el país, y a esto se le tiene que sumar gran cantidad de suplementos alimenticios, días de hospitalización, tratamientos para el vómito y deshidratación, ocasionados principalmente por los síndromes paraneoplásicos, observándose que la disminución de estos síndromes siempre será la mejor y más beneficiosa opción para el paciente, los médicos tratantes y el centro salud, en lo que respecta a la calidad de vida en el paciente, eficacia farmacológica y costos adquiridos.

Por último, en la actualidad se están realizando esfuerzos para prevenir las etapas tempranas o la reincidencia de los cánceres colorrectales, así como también formación de nuevos pólipos por medio de la quimioprevención. Existe gran cantidad de estudios, tanto epidemiológicos, clínicos como preclínicos, que respaldan los potenciales quimiopreventivos de algunos fármacos como el celecoxib. Uno de los principales beneficios expuestos en la tabla 6 es el efecto quimiopreventivo que presentan los inhibidores específicos de COX-2 en los adenomas y cáncer colorrectal, siendo este fármaco una estrategia farmacología efectiva a largo plazo, ya que disminuye la aparición y la recurrencia de las células cancerígenas, ayudando al paciente a tener cierto porcentaje de control sobre su enfermedad. Se puede observar cómo estos tres beneficios mencionados anteriormente pueden mejorar tanto la efectividad en la terapia antitumoral como la calidad de vida de los pacientes con cáncer.

Efectos secundarios más relevantes que presentan los inhibidores específicos de ciclooxigenasa-2 en la terapia antitumoral, con el fin de destacar si son seguros para ser utilizados en el tratamiento del cáncer

En esta sección se muestran cuáles son los principales efectos secundarios que presentan los inhibidores específicos de ciclooxigenasa-2, cuando son utilizados en la terapia antitumoral, y si estos fármacos representan un riesgo para la salud de los pacientes.

Según Veettil et al. (2019), en su revisión sistemática de ensayos controlados, donde se compara el celecoxib utilizado en la terapia antitumoral a varias dosis, mencionan que existe una gran cantidad de problemas generados por las altas concentraciones y exposición crónica a este fármaco. En este estudio, se demuestra que el celecoxib, a cualquier concentración administrada durante un período de aproximadamente 1-3 años, aumenta significativamente el riesgo de eventos adversos graves y trastornos hipertensivos renales, en comparación con el placebo. Cuando se administran altas dosis de celecoxib (800 mg al día) el riesgo general es casi inaceptable, ya que se duplica el peligro de generar eventos cardiovasculares.

Thompson et al. (2016) establecen, en su estudio controlado aleatorizado, que los efectos adversos que presenta el celecoxib son específicamente dependientes de las concentraciones administradas; a una baja dosis de 400 mg al día no se logró vincular

directamente con un aumento de eventos cardiovasculares graves; sin embargo, los eventos renales negativos e hipertensivos fueron más comunes. También se determinó que las personas que presentan un problema cardiovascular ya preexistente tienen un mayor porcentaje de generar complicaciones cardíacas. El riesgo a desarrollar un problema cardiovascular grave relacionado con celecoxib depende de la dosis total del fármaco, así como también de la frecuencia de su administración, estableciendo que 800 mg de cualquier inhibidor específico de COX-2 es altamente tóxico para el organismo, ocasionando a largo plazo efectos secundarios graves en el organismo.

Por otra parte, Mohammed, A. et al. (2018) también menciona, en su metaanálisis, que el Celecoxib presenta gran cantidad de efectos secundarios cardiovasculares, los cuales dependen de la dosis: a mayor concentración, mayor la posibilidad de generar cardiopatías. Se recalca que este tipo de fármacos no deben utilizarse en pacientes con alto riesgo de eventos cardiovasculares, ya que se podría agravar su condición.

Reckamp et al. (2015) evaluaron, en su estudio, los principales efectos adversos que se presentan cuando se utiliza un inhibidor específico de ciclooxigenasa-2 en combinación con una terapia convencional, en la cual se puede observar que el evento más sobresaliente e importante es el cardiovascular; además de esto, se observó que se generaron problemas como erupción cutánea, diarrea, piel seca, fatiga, anemia, la creatinina elevada y la paroniquia, los cuales ocurrieron con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron erlotinib más celecoxib, en comparación con el placebo. Dos pacientes experimentaron isquemia cerebrovascular; sin embargo, no se atribuyen muertes a este estudio.

Estas reacciones adversas ocasionadas cuando se utiliza celecoxib en combinación con una terapia tradicional, son reafirmadas en el estudio de Hua Jin et al. (2019), quienes mencionan que los problemas adversos más comunes relacionados con estos fármacos fueron los eventos cardiovasculares, erupción cutánea, diarrea, fatiga, piel seca, anemia y el aumento de aspartato transaminasa / alanina transaminasa. No se reportan casos de muertes por estas toxicidades, ya que la dosis empleada de celecoxib fue baja.

Tabla 7. Comparación entre los artículos científicos utilizados para los resultados y discusión del tercer objetivo específico, donde se exponen las principales reacciones adversas del celecoxib en la terapia antitumoral.

Autor	Inhibidor específico de COX-2 empleado	Dosis utilizada	Reacciones adversas reportadas
Veettil, S. et. al. (2019).	Celecoxib.	200 mg, 400mg y 800 mg al día.	Problemas cardiovasculares y trastornos hipertensivos renales.
Thompson, P. et al. (2016).	Celecoxib.	400mg al día.	Eventos cardiovasculares y renales negativos.
Mohammed, A. et al. (2018).	Celecoxib.	400 mg al día.	Problemas cardiovasculares.
Reckamp, K. et al. (2015).	Celecoxib más quimioterapia.	600 mg de celecoxib cada 12 horas y 150mg de erlotinib al día.	Problemas cardiovasculares graves, erupción cutánea, diarrea, piel seca, fatiga, anemia, la creatinina elevada, paroniquia e isquemia cerebrovascular.
Hua Jin et al. (2019).	Celecoxib más quimioterapia.	600 mg al día de celecoxib y 150 mg al día de erlotinib.	Eventos cardiovasculares, erupción cutánea, diarrea, fatiga, piel seca, anemia y el aumento de aspartato transaminasa/alanina transaminasa.

Nota: Elaboración propia.

Discusión

Como se puede observar en la tabla comparativa, anteriormente expuesta, todos los estudios analizados comparten un importante efecto secundario, el cual siempre ha sido asociado, durante años, con esta familia de medicamentos; este problema es el de los

eventos cardiovasculares graves. Se puede destacar que el riesgo a desarrollar este tipo de problemas es dependiente de la concentración utilizada, ya que a dosis de 800 mg a 1200mg de celecoxib son más evidentes estas reacciones adversas ocasionadas, volviéndose, en muchos casos, casi inaceptables para el organismo, por lo que se ha intentado estudiar enfoques de dosificación intermitente, para evaluar si se mantiene la eficacia y seguridad de la terapia antitumoral con los inhibidores específicos de COX-2, mientras se minimiza la cardio-toxicidad.

Es importante evaluar y mantener un equilibrio entre el riesgo-beneficio que presentan estos fármacos, ya que se determinó, en diversos estudios, que a bajas dosis de celecoxib, específicamente 400 mg al día, el beneficio que se genera llega a superar los riesgos de eventos adversos cardiovasculares, en pacientes con adenoma y adenocarcinoma de alto riesgo. Evidentemente, se debe evitar el uso crónico o en altas dosis de celecoxib en pacientes que sean cardiopatas, pues se aumenta potencialmente la amenaza cardiovascular. En los tratamientos combinados, donde se utiliza un inhibidor específico de COX-2 y una terapia tradicional, es más la cantidad de reacciones adversas descritas, aunque de igual manera el más sobresaliente e importante es el de los eventos cardiovasculares, y el resto no parece aportar relevancia significativa.

Por último, cabe destacar que en ninguno de los estudios analizados, en esta revisión bibliográfica, se presentan muertes de pacientes por el uso continuo del celecoxib, solo o en combinación con un antineoplásico tradicional, mientras que si el cáncer no se trata de una manera correcta y efectiva, puede ocasionar rápidamente la diseminación y muerte. Es importante buscar nuevas estrategias, rangos confiables de dosificación, combinaciones adecuadas, para poder utilizar, de manera segura, los inhibidores específicos de COX-2 en la terapia antitumoral, superando sus efectos secundarios no deseados.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En el presente capítulo se van a exponer las conclusiones y recomendaciones de una manera puntual y específica, siempre partiendo del objetivo general y los tres objetivos específicos, que se plantearon al inicio de la investigación, así como también el análisis de los resultados obtenidos.

Conclusiones

- Se determinó que los inhibidores específicos ciclooxigenasa-2 provocan un sinergismo positivo cuando se utilizan en combinación en los tratamientos antineoplásicos tradicionales, mejorando la eficacia de estos medicamentos utilizados en el tratamiento del cáncer.
- El celecoxib presenta la capacidad de quimiosensibilizar la gran mayoría de células cancerosas en el organismo, transformándolas y haciéndolas mucho más susceptibles a otros medicamentos convencionales utilizados en el cáncer, como la quimioterapia, aumentando, de esta manera, su efectividad.
- La capecitabina y celecoxib, cuando se utilizan de manera combinada, tienen una gran eficacia y seguridad antitumoral, específicamente en aquellos pacientes que presentan cáncer metastásico en estado avanzado.
- El uso de la terapia mixta con celecoxib logra disminuir, en mayor cantidad, el crecimiento tumoral, por medio de la inhibición de la proliferación celular y la estimulación de la apoptosis, si se compara con la terapia anticancerígena convencional.
- Se concluye que la terapia conjunta, donde se utilizan un inhibidor específico de COX-2 y un antineoplásico clásico, presenta un mayor porcentaje en las tasas de respuesta y supervivencia del paciente; por lo tanto, se muestra una mayor eficacia y seguridad en el tratamiento antitumoral cuando se emplea un tratamiento combinado.
- El celecoxib ha demostrado beneficios antitumorales altamente eficaces, para los tumores que son multirresistentes a cualquier tipo de

antineoplásicos, ayudando a disminuir positivamente la progresión del cáncer.

- Los inhibidores específicos de COX-2 reducen los síndromes paraneoplásicos, especialmente la caquexia, la cual se genera durante el desarrollo y progresión de cáncer, mejorando, de esta manera, la calidad de vida del paciente.
- El celecoxib aporta beneficios quimiopreventivos, ayudando, de este modo, a prevenir las etapas tempranas, la recurrencia y la formación de nuevas células cancerosas en el colon.
- Se logró determinar que los inhibidores específicos de COX-2 también inhiben efectivamente la incidencia y la multiplicidad en aproximadamente un 93%-97% en los tumores de cáncer de colon, observándose un beneficio quimiopreventivo importante sobre estas líneas celulares.
- Se concluye que, a pesar de los múltiples beneficios que generan estos fármacos en la terapia antitumoral, presentan reacciones adversas importantes en el organismo, como los eventos cardiovasculares.
- Esta nueva terapia antitumoral planteada no se puede utilizar de manera crónica en personas que tengan problemas cardiovasculares ya preexistentes, debido a que se duplica el riesgo a un evento más grave.
- Se logra determinar que las principales reacciones adversas, que ocasionan los inhibidores específicos de ciclooxigenasa-2 en la terapia antitumoral, son: los eventos cardiovasculares, los trastornos hipertensivos renales, la erupción cutánea y la isquemia cerebrovascular.
- Por último, se observa que la combinación de celecoxib con otras terapias convencionales genera reacciones adversas extra a los eventos cardiovasculares, como la erupción cutánea, diarrea, piel seca, fatiga, anemia, las cuales son insignificantes, ya que el beneficio de estas terapias antitumorales supera estos efectos negativos generados.

Recomendaciones

Deben realizarse más análisis y estudios clínicos sobre la eficacia de los inhibidores específicos de COX-2 en la terapia antitumoral, con el fin de asegurar a la población que es una terapia segura y efectiva para el tratamiento del cáncer, en cualquiera de sus estadios.

A los profesionales, tanto médicos como farmacéuticos, para que sigan actualizándose constantemente con temas tan importantes, como la enfermedad del cáncer y las nuevas terapias que se están investigando fuera de las fronteras de Costa Rica.

A los futuros investigadores costarricenses del área de Salud, para que realicen más estudios sobre las nuevas terapias antitumorales y los novedosos tratamientos alternativos para combatir el cáncer.

A las universidades, para que incentiven a los estudiantes a que sigan investigando temas de gran importancia, como los nuevos tratamientos farmacológicos alternativos utilizados contra el cáncer, con el fin de que sean futuros profesionales actualizados en diversos temas.

A los estudiantes de las Ciencias de la Salud, para que sigan investigando en los proyectos finales de graduación temas innovadores, los cuales son de gran importancia para las futuras mejoras en la salud pública.

Al Colegio de Farmacéuticos, para que siga actualizando, constantemente, a sus respectivos colegiados, con temas innovadores e importantes como las nuevas terapias farmacológicas investigadas en otros países.

A la Caja Costarricense del Seguro Social, para que siga informándose sobre estas nuevas terapias farmacológicas antitumorales, con el fin de determinar si ha sido factible la implementación de esta nueva terapia en otros países, ya que se ahorraría gran cantidad de dinero y se aseguraría aún más la efectividad en las terapias del cáncer.

Por último, a los farmacéuticos, para que no se limiten solamente con los conocimientos que se adquieren en la universidad y, de esta manera, adopten el maravilloso hábito de la investigación y actualización constante, ya que es la puerta de la excelencia profesional.

REFERENCIAS

- Academia Europea de Pacientes. (Enero, 2015). Eficacia y seguridad de los fármacos. Recuperado de: <https://www.eupati.eu>.
- Acuña, L. et al. (Marzo, 2014). Manual de enfermería oncológica. Instituto del cáncer.
- Batlouni, M. (2010). Antiinflamatorios No Esteroides: efectos cardiovasculares, cerebrovasculares y renales. Instituto Dante Pazzanese de Cardiología.
- Benedetti, I. y Becerra, D. (Enero-Marzo, 2019). Expresión de ciclooxigenasa-2 en carcinoma colorrectal, una revisión narrativa. IATREIA. Vol.32. Recuperado de: <file:///C:/Users/pc/Downloads/331350-163849-1-PB.pdf>
- Briñoli, A. et al. (2013). Farmacia Hospitalaria. Programa de la Residencia de Farmacia Hospitalaria. Recuperado de: <http://files.sala-de-docencia-e-investigacion.webnode.com/200000006-265752750d/Farmacia-hospitalaria-%20Residencias.pdf>
- Calvo, V., Alós, M., Giraldes, J., Bobo, M., Navarro, A. y Pico, J. (2010). Bases de la atención farmacéutica en farmacia hospitalaria. Recuperado de: https://www.researchgate.net/publication/240447271_Bases_de_la_atencion_farmaceutica_en_Farmacia_Hospitalaria
- Cantú, S., Jin, H., Donoso, A., Puyó, A. y Peredo, H. (2017). El ácido araquidónico y sus derivados. Generalidades de los prostanoïdes en relación con los procesos inflamatorios. Universidad de Buenos Aires, Argentina. Tomo 67, número 4.
- Cañas, M. y Orchueta, J. (2004). Retiro del rofecoxib. Boletín de fármacos. Recuperado de: https://www.researchgate.net/publication/316554360_Retiro_del_rofecoxib_Vioxx
- Carreras, M. (s.f.). Especialización en farmacia oncológica: una necesidad. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. España. Recuperado de: <http://blog.sefh.es/especializacion-farmacia-oncologica-necesidad/>

- Castells, A., Rodríguez, F. y Soriano, A. (2003). Implicación de ciclooxigenasa-2 en el cáncer: utilidad de los coxib. *Revista Española de Reumatología: Órgano Oficial de la Sociedad Española de Reumatología*. Recuperado de: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-implicacion-ciclooxigenasa-2-el-cancer-13052163>
- Castells, A., Balaguera, F., Gonzaloa, V. y Castellví-Be, S. (Mayo, 2007). *Ciclooxigenasa 2 y cáncer colorrectal: implicaciones terapéuticas*. Servicio de Gastroenterología, Barcelona. Recuperado de: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-ciclooxigenasa-2-cancer-colorrectal-implicaciones-13101980>
- Castro, G. (Septiembre, 2010). Inhibidores de la ciclooxigenasa-2 en la prevención del cáncer. *Revista Clínica Española*. Vol. 205.
- Chaitanya, D. Reddy, C. y Kumar, T. (2010). Papel patogénico de la ciclooxigenasa-2 en el cáncer. *Journal of Health Science*. Vol.25.
- Chen, L. Huang, F. y Bin, H. (2016). ¿Celecoxib mejora la eficacia de la quimioterapia para el cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado? *British Journal of Clinical Pharmacology*. Recuperado de: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4693572/?log\\$=activity](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4693572/?log$=activity)
- Consalvi, S., Biava, M. y Poce, G. (2011-2014). Inhibidores de la COX: una revisión de patente. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. Volumen 25.
- Coussens, L. y Werb, Z. (Diciembre, 2002). *Inflamación y cáncer*. Biblioteca Nacional de Medicina EE.UU. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12490959>
- Dai, K., Fang, M., Meng, C., Lu, Z., Luo, J., Lou, Z., Zhou, X. y Zhang, S. (Octubre, 2014). Effect of celecoxib combined with chemotherapy drug on malignant biological behaviors of gastric cancer. *International Journal of clinical and experimental pathology*. Vol. 7.
- Doll, A., García, M., Rigau, M., Olivan, M., Montes, M. y Sequeiros, T. (2013). *Biología molecular de la metástasis ósea*. Archivos españoles de la urología. Recuperado de: <http://www.redalyc.org/pdf/1810/181031087008.pdf>

- Dougherty, T. (2002). Una actualización sobre aplicaciones de terapia fotodinámica. Revista de Medicina y Cirugía Clínica con Láser. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11902352>
- Espinoza, T. y Soto, F. (Enero, 2015). Antiinflamatorios no esteroides: seguridad gastrointestinal, cardiovascular y renal. Revista Gastroenterol. Vol. 35.
- Estrada, S. et al. (2012). Manual de enfermería oncológica. Instituto Nacional del Cáncer. Vol.3.
- Farré, V. y Benavent, R. (2012). Cáncer, neoplasias más frecuentes. Recuperado de: [file:///C:/Users/pc/Downloads/S35-05%2074_III%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/pc/Downloads/S35-05%2074_III%20(2).pdf)
- Ferlay, J. et al. (2014). Incidencia y mortalidad por cáncer en todo el mundo: fuentes, métodos y patrones principales en GLOBOCAN 2012. International Journal of cáncer.
- García, J. (2017). Inhibidores de la COX-2 en el tratamiento del cáncer. Universidad de Sevilla. Recuperado de: <https://idus.us.es/xmlui/bitstream/handle/11441/64729/GARC%C3%8DA%20MILLER%2c%20JILL.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- García, J. y Gómez, J. (2012). Fisiopatología de la ciclooxigenasa-1 y ciclooxigenasa-2. Revista Española de Reumatología.
- Granjo, M. (Abril, 2018). La farmacia oncológica quiere ver al paciente “cara a cara”. Diariofarma. España. Recuperado de: <https://www.diariofarma.com/2018/04/05/la-farmacia-hospitalaria-oncologica-quiere-ver-al-paciente-cara-cara>
- Grau, J. (Septiembre, 2005). Inhibidores de la ciclooxigenasa-2 en la prevención del cáncer. Revista Clínica Española. Volumen 205, Número 9. Recuperado de: <https://www.revclinesp.es/es-inhibidores-ciclooxigenasa-2-prevencion-del-cancer-articulo-13079075?newsletter=true&code=iJpMyWEjnZzqICUs0ml3x9NafL5eXv>
- Gisbert, J. y Pajares, J. (2003). Ciclooxigenasa 2 (COX-2), Helicobacter pylori y cáncer gástrico. Universidad de Madrid, España. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/sdfe/pdf/download/eid/1-s2.0-S0025775303736446/first-page-pdf>

- Hernández, Fernández y Baptista. (2010). Metodología de la investigación. McGraw-Hill Education. Sexta edición.
- Holt, A., Ma, X., Kundu, N. y Fultun, A. (2011). La prostaglandina E 2 (PGE 2) suprime la función de las células asesinas naturales principalmente a través del receptor EP4 de PGE 2. *Inmunología del cáncer, Inmunoterapia*. Volumen 60. Recuperado de: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00262-011-1064-9>
- Hua Jin, Y., Hong Li, W., Bai, Y. y Ni, L. (Marzo, 2019). Eficacia de erlotinib y celecoxib para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado. *Medicina Baltimore*. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6417627/>
- Hurtado, I. (2015). Niveles de COX-2 en el cáncer ovárico epitelial. Efecto TGF- β 1 Y NGF COX-2, PGE2 Y VEGF en las líneas celulares de ovario. Universidad de Chile. Recuperado de: <http://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/149876/Niveles-de-cox-2-en-cancer-ovarico-epitelial.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Instituto Nacional del Cáncer (Octubre, 2017). Genética del cáncer. Recuperado de: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/genetica>
- Jacobi, J. (Septiembre, 2016). Farmacéuticos Clínicos: Profesionales Esenciales del Equipo de Atención Clínica. *Revista Médica Clínica Las Condes*. Recuperado de : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864016300840>
- Jiménez, M. et al. (2018). Manejo del hepatocarcinoma con celecoxib y pentoxifilina: reporte de un caso. *Revista Médica, Instituto Mexicano del Seguro Social*. Vol.3.
- Jun, Z., Bin, X., Feng, H., Gao, J., Li, W., Tao, H., Diao, Y., Feng, W. y Jing, X. (Diciembre, 2012). Actividad antitumoral del inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2, celecoxib, en el cáncer de mama in vitro e in vivo. *Cancer Cell International*.
- Khanfir, A., Lahiani, F., Bouzguenda, R., Ayedi, I., Daoud, J. y Frikha, M. (2013). Factores pronósticos y supervivencia en el cáncer de mama metastásico: una experiencia institucional única. *Rep. Pract. Oncol. Radiother*. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1507136713000060>

- Krishana, A., Reddy, S., Divvela, C. y Kumar, I. (2010). Papel patogénico de la ciclooxigenasa-2 en el cáncer. *Journal of Health Science*. Recuperado de: https://www.researchgate.net/publication/228373673_Pathogenic_Role_of_Cyclooxygenase-2_in_Cancer
- Lui, B., Qu, L. y Yan, S. (Noviembre, 2015). Cyclooxygenase-2 promotes tumor growth and suppresses tumor immunity. *Cancer Cell International*.
- Manterola, C. y Otzen, T. (2014). Estudios observacionales. Los diseños utilizados con mayor frecuencia en investigación clínica. *Revista Scielo*. Recuperado de: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/ijmorphol/v32n2/art42.pdf>
- Martín, I. (2016). Papel de la inflamación en la asociación entre obesidad y cáncer. Principales factores implicados. *Universitat de les Illes Balears*.
- Martínez, P. y Blasco, M. (2011). Funciones teloméricas y extrateloméricas para la telomerasa y las proteínas de unión a telómeros. *Revista Nacional del Cáncer*.
- Martinet L., Jean, C., Dietrich, D., Fournié, J. y Poupot, R. (2010). PGE2 inhibe la citotoxicidad de las células T asesinas naturales y gamma delta desencadenadas por NKR y TCR a través de una señalización dependiente de PKA tipo I dependiente de cAMP. *Biochem Pharmacol*. Volumen 80. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006295210003412?via%3Dihub>
- Mazhar, D., Ang, R. y Waxman, J. (2006). Inhibidores de la COX y cáncer de mama. *British Journal of Cancer*. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2361146/>
- Mercola, J. (Julio, 2015). Incluso los químicos que no son Cancerígenos pueden causar cáncer si se combinan. *Revista Mercola*. Recuperado de: <https://articulos.mercola.com/sitios/articulos/archivo/2015/07/08/efectos-de-la-acumulacion-de-quimicos.aspx>
- Ministerio de Salud en Chile. (2018). Plan nacional del cáncer 2018-2028. Recuperado de: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/01/2019.01.23_PLAN-NACIONAL-DE-CANCER_web.pdf

- Mohammed, A., Sastry, N.,V. y Rao, C. (Agosto, 2018). Agentes antiinflamatorios clínicamente relevantes para la quimioprevención del cáncer colorrectal: nuevas perspectivas. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6121559/>
- Morín, A. y Rivera, G. (Diciembre, 2018). Microorganismos relacionados con el cáncer. Revista Médica Sinergia. Vol. 3. Recuperado de: http://dspace.uib.es/xmlui/bitstream/handle/11201/146032/Martin_IvanHoditx.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Organización Mundial de la Salud. (Septiembre, 2018). Reporte sobre el cáncer. Recuperado de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- Organización Mundial de la Salud. (2018). Cáncer. Notas descriptivas. Recuperado de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- Oscanoa, T. y Lizaraso, F. (2015). Antiinflamatorios no esteroides: seguridad gastrointestinal, cardiovascular y renal. Revista de Gastroenterología del Perú. Volumen 35, número 1.
- Padrón, I. y Becerra, D. (Enero- Marzo, 2019). Expresión de la ciclooxigenasa-2 en carcinoma colon rectal, una revisión narrativa. Revista Médica Universidad de Antioquia. Vol. 32.
- Peluffo, G. (2010). Rol de la ciclooxigenasa-2 en la progresión de tumores de pulmón y mama. Universidad de Buenos Aires. Argentina. Recuperado de: <https://digital.bl.fcen.uba.ar>
- Pu, X., Sheng, J., Ouyang, Q., Wei, R., Zhang, Y. y Yan, H. (octubre, 2014). Tolerabilidad de los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 utilizados para el tratamiento de las manifestaciones reumatológicas de la enfermedad intestinal inflamatoria. Recuperado de: <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007744.pub2/full/es>
- Qian, B. y Pollard J. (2010). Macrophage diversity enhances tumor progression and Metástasis Cell. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867410002874>
- Quiñónez, C., González, M., Infante, R., Erosa, G. y Sánchez E. (Enero, 2009). Aplicaciones no convencionales de los fármacos antiinflamatorios inhibidores selectivos de la enzima

ciclooxigenasa-2. Facultad de Ciencias Químicas/Universidad Autónoma de Chihuahua. Recuperado de: http://files.sld.cu/anestesiologia/files/2013/03/aplicaciones_no_convencionales_de_los_farmacos_antiinflamatorios.pdf

Ralph, S., Nozuhur, S., Moreno, R., Rodríguez, S. y Pritchard, R. (Septiembre, 2018). NSAID celecoxib: a potent mitochondrial pro-oxidant cytotoxic agent sensitizing metastatic cancers and cancer stem cells to chemotherapy. *J cáncer metástasis Treat.*

Regulski, M., Regulska, K, Prukala, W, Piotrowska, H., Stanis, B. y Murias, M. (2016). Inhibidores de la COX: una nueva estrategia en el tratamiento del cáncer de mama. Descubrimiento de drogas hoy. Volumen 21, número 4.

Reyes, N. y Correa, O. (2014). Inflamación y cáncer de próstata: implicaciones biológicas y posible utilidad clínica. *Iatreia*. Vol. 27, No. 1. Recuperado de: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932014000100008

Roa, I., Cartín, M., Muñoz, M., Rosas, C. y Lemus, D. (Marzo, 2016). Celecoxib/PLGA suprime angiogénesis y metástasis pulmonar de un cáncer mamario murino experimental. *Int. J. Morphol.* Vol. 34.

Roa, I., Cartín, M., Vilos, C., Rosas, C. y Lemus, D. (Junio, 2017). Angiogenesis and tumor progression inhibition of cyclooxygenase-2 selective inhibitor celecoxib associated with poly (lactic-co-glycolic acid) in tumor cell line resistant to chemotherapy. *Int. J. Morphol.* Vol. 35.

Roca, J., Pujols, L., Agusti, C., Xaubet, A., Mullo, J., Gimferrer, J. y Picado, C. (Diciembre, 2011). La ciclooxigenasa-2 está regulada al alza en el pulmón y en los tumores bronquiales de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Archivos de Bronconeumología.*

Rodríguez, A., Jiménez, T. y Vidal, P. (2003). Marcadores moleculares para la valoración clínica del nódulo tiroideo. Laboratorio Investigación Fundación VR. La Coruña. Centro de Endocrinología. Hospital de Día de Diabetes. La Coruña. España. Recuperado de: [file:///C:/Users/pc/Downloads/S1575092203744982%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/pc/Downloads/S1575092203744982%20(1).pdf)

- Rosas, C., Roa, I., Sinning, M., Fuenzalida, B. y Lemus, D. (Junio, 2013). Efecto del celecoxib en una variante multirresistente del tumor TA3. Una descripción histológica. *Int. J. Morphol.* Vol. 31.
- Sobolewski, C., Cerella, C., Dicato, M., Ghibelli, L. y Diederich, M. (marzo, 2010). El papel de la ciclooxigenasa-2 en la proliferación celular y la muerte celular en tumores malignos humanos. *International Journal of Cell Biology*. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2841246/#B6>
- Sánchez, C. (2013). Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: fisiopatología del cáncer. Recuperado de: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-pdf-S071686401370659X>
- Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (2018). El valor de farmacia hospitalaria. [Recuperado de: https://www.sefh.es/sefhpdfs/El_Valor_de_la_FH.pdf](https://www.sefh.es/sefhpdfs/El_Valor_de_la_FH.pdf)
- Solís, R., Hernández, G., Ochoa, F., Ortiz, P. y Bravo, A. (2015). Macrófagos asociados a tumores contribuyen a la progresión del cáncer de próstata. *Gaceta Mexicana de Oncología*. Volumen 14. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665920115000176>
- Tomasetti, C. y Vogelstein, B. (2017). Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. Universidad de Valencia.
- Thompson, P., Ashbeck, E., Roe, D., Fales L., Buckmeier, J., Wang, F., Hsieh Hsu, C., Ahnen, D. y Boland, C. (Agosto, 2016). Celecoxib para la prevención de adenomas colorrectales: resultados de un ensayo controlado aleatorizado suspendido. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6272806/>
- Valverde, A. (2016). Inhibición combinada del receptor del factor de crecimiento epidérmico y de la ciclooxigenasa-2 en cáncer colorrectal: mecanismos celulares y moleculares e implicaciones terapéuticas. Universidad de Córdoba. Recuperado de: <https://helvia.uco.es/xmlui/handle/10396/13845>
- Valverde, A., Peñarando, J., Cañas, A., López, L., Conde, F., Guil, S., Hernández, V., Villar, C. y Morales. (Febrero, 2017). La adición de celecoxib mejora el efecto antitumoral del

cetuximab en el cáncer colorrectal: papel del eje de señalización EGFR-RAS-FOXM1- β -catenina. Oncotarget. Recuperado de:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5400621/>

Vargas, J., Vera, S., Zerenga, A., Sinning, M., Fuenzalida, M. y Rosas, C. (2014). Capacidad antiangiogénica comparada de celecoxib y anticuerpos neutralizantes anti-VEGF en un modelo in vivo. Universidad de Chile. Recuperado de: <https://www.redclinica.cl/hospital-clinico/noticias-c/noticia-revista/newsid/828.aspx>

Veettil, S., Nathisuwan, S., Mooi Ching, S. y Jinatongthai, P. (Enero, 2019). Eficacia y seguridad de celecoxib sobre la incidencia de adenomas colorrectales recurrentes: una revisión sistemática y un metaanálisis. Recuperado de:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6331068/>

Xiao, Y., Teng, Y., Zhang, R. y Luo, L. (Diciembre, 2012). Efecto antitumoral del celecoxib inhibidor selectivo de la COX-2 sobre el adenocarcinoma endometrial in vitro e in vivo. Oncology Letters. Recuperado de:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3506763>