Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social
ISSN: 0443-5117
ISSN: 2448-5667
revista.medica@imss.gob.mx
Instituto Mexicano del Seguro Social
México

Manejo del hepatocarcinoma con celecoxib y pentoxifilina: reporte de un caso

Jiménez-Luévano, Miguel Ángel; Rodríguez-Chávez, José Luis; Ramírez-Flores, Samuel; Rodríguez-Villa, Paulina; Jiménez-Partida, Miguel Ángel; Cervantes-Rodríguez, Gabriela; Hernández-Flores, Georgina; Solís-Martínez, Raúl; Bravo-Cuellar, Alejandro

Manejo del hepatocarcinoma con celecoxib y pentoxifilina: reporte de un caso
Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, vol. 56, núm. 3, 2018
Instituto Mexicano del Seguro Social, México
Disponible en: http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457757174008

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Casos clínicos

Manejo del hepatocarcinoma con celecoxib y pentoxifilina: reporte de un caso

Treatment of hepatocarcinoma with celecoxib and pentoxifylline: a case report

Miguel Ángel Jiménez-Luévano
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, México

José Luis Rodríguez-Chávez
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, México

Samuel Ramírez-Flores
Universidad de Guadalajara, México

Paulina Rodríguez-Villa
Universidad de Guadalajara, México

Miguel Ángel Jiménez-Partida
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, México

Gabriela Cervantes-Rodríguez
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, México

Georgina Hernández-Flores
Instituto Mexicano del Seguro Social, México

Raúl Solís-Martínez
Instituto Mexicano del Seguro Social, México

Alejandro Bravo-Cuellar
Instituto Mexicano del Seguro Social, México
abravocster@gmail.com

Redalyc: http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457757174008

Recepción: 25 Abril 2017
Aprobación: 24 Mayo 2017

Resumen:

Introducción: el hepatocarcinoma (HPC) es el sexto tumor más frecuente a nivel mundial y provoca aproximadamente 750 000 muertes al año. Representa la tercera causa de muerte por cáncer en México. A pesar de los esquemas terapéuticos existentes, el pronóstico en el HPC es malo, con un promedio aproximado de vida de un mes en casos avanzados. Recientemente se ha reportado el uso de celecoxib y pentoxifilina en pacientes tumorales con resultados prometedores debido a sus efectos antiinflamatorios, antiangiogénicos, antifibróticos y proapoptóticos. Sin embargo, nunca han sido usados en combinación para el tratamiento de HPC.
Caso clínico: paciente masculino de 58 años que acudió a consulta por presentar náuseas, ictericia, astenia, adinamia y encefalopatía grado I-II; tenía antecedente de alcoholismo durante 47 años y diagnóstico de cirrosis en estadio Child C. Mediante ultrasonido, tomografía axial computarizada (TAC) y resonancia magnética se evidenció una imagen con lesión focal en lóbulo derecho de 8 x 8 cm, altamente vascularizada, sugestiva de HPC. Se inició manejo en enero de 2015 y el paciente continúa hasta la fecha con pentoxifilina (400 mg/12 h), celecoxib (200 mg/12 h) y suplementos vitamínicos.

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Conclusión: después de un mes el paciente mostró una respuesta sorprendente, reducción del tamaño de la lesión casi en su totalidad, mejoría del estadio clínico y cambió a un estadio Child A. Ocho meses después de implementar el tratamiento se observó por medio de TAC que el tumor casi había desaparecido. El paciente ha sobrevivido por más de dos años. Los resultados son alentadores; sin embargo, es necesario realizar estudios multicéntricos que demuestren su real eficacia.

Palabras clave: Neoplasias Hepáticas, Pentoxifilina, Celecoxib.

Abstract:

Background: Hepatocellular carcinoma (HCC) is the sixth most frequent tumor worldwide and it is responsible for approximately 750 000 deaths each year. It is the third leading cause of cancer death in Mexico. Despite the existing therapeutic regimens, HCC has a poor prognosis with a life expectancy of approximately one month in advanced cases. The use of celecoxib and pentoxifylline has recently been reported in tumor patients with promising results due to its anti-inflammatory, antiangiogenic, antifibrotic and proapoptotic effects. Nonetheless, the combination of both drugs for the treatment of HCC has never been employed.

Clinical case: 58-year-old male patient, who arrived to the examination room for presenting nausea, jaundice, asthenia, adynamia and encephalopathy grade I-II. The patient had a history of alcoholism for 47 years and diagnosis of cirrhosis in Child C stage. An image with focal lesion in the right lobe of 8 x 8 cm, which was highly vascularized, suggested HCC by means of imaging studies (ultrasound, computed axial tomography [CAT] and magnetic resonance imaging). Management began in January, 2015, and continues until today with 400 mg of pentoxifylline every 12 hours, 200 mg of celecoxib every 12 hours and vitamin supplements.

Conclusion: After one month, patient showed a surprising response, reduction in tumor size almost in its entirety, improvement of clinical condition, and turned into Child A stage. Eight months after treatment it was observed by CAT that the tumor had practically disappeared. Patient has survived for more than two years. These results are encouraging; however, it is necessary to conduct multicenter studies that prove the efficacy of the treatment.

Keywords: Liver Neoplasms, Pentoxifylline, Celecoxib.

El hepatocarcinoma es el sexto tumor más frecuente a nivel mundial, pues representa el 85% de los cánceres de hígado. Su incidencia anual es de 500 000 a 1 000 000 de casos [1] y es la tercera causa de muerte por cáncer a nivel mundial. [2] Tiene una gran variabilidad geográfica con predominio en regiones de Asia y África y es responsable de hasta aproximadamente 750 000 muertes cada año. [3] En México los tumores malignos representan la tercera causa de muerte con 48 255 al año; de estos 5997 corresponden a hígado y las vías biliares, por lo que este tipo de cáncer ocupa el tercer lugar en este rubro. [4]

En América Latina, Estados Unidos de América, Japón y Europa, la infección por virus de hepatitis C (VHC) constituye la principal causa de hepatocarcinoma; mientras que en regiones de África Subsahariana y de Asia, como Taiwán o China, el principal factor de riesgo es el virus de hepatitis B (VHB) y un alto porcentaje se encuentra asociado a aflotoxinas. [5] Otros factores etiológicos son la esteatohepatitis, enfermedades genéticas como tirosinosis, hemocromatosis, enfermedad de Wilson, deficiencia de alfa-1-antitripsina o causas inmunológicas como hepatitis crónica autoinmune o cirrosis biliar primaria, entre otras entidades que han sido poco estudiadas. [6,7] En México, la mayoría de los casos de carcinoma hepatocelular (CHC) aparecen como consecuencia de cirrosis hepática. [8] Sin embargo, en los últimos años se ha demostrado un incremento en la incidencia de casos de CHC asociados a hígado graso a causa del síndrome metabólico.

Los pacientes con hepatocarcinoma presentan una o varias manifestaciones clínicas que incluyen dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen, pérdida de peso y descompensación de la función hepática evidenciada por alteración en enzimas hepáticas con cirrosis. Otras manifestaciones poco comunes son abdomen agudo secundario a ruptura del tumor con hemorragia intraabdominal y manifestaciones extrahepáticas como hipercalcemia, hipoglucemia y tirotoxicosis. Más de la mitad de los pacientes con CHC presenta anemia, y en 10 a 20% de los casos es posible auscultar un soplo hepático. [9]

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Para realizar el diagnóstico de hepatocarcinoma en México, contamos con pruebas útiles para el escrutinio en pacientes y grupos de riesgo. Uno de ellos es la alfa feto-proteína sérica (AFP) con una sensibilidad de 25-65% para la detección temprana, pero debido a que hasta 30-50% de los casos se puede no encontrar elevada, no es recomendada como único medio de detección; sin embargo, se ha demostrado que aunado a un ultrasonido aumenta su sensibilidad diagnóstica. Por sí solo, el ultrasonograma (USG) tiene una sensibilidad de 65% y una especificidad de 95%, por lo que actualmente es considerado como el estudio de primera elección de escrutinio, esto sobre la cuantificación de AFP. [10,11]

Las pruebas radiológicas son la principal herramienta para el diagnóstico de CHC. La confirmación dependerá del comportamiento vascular observado en la tomografía axial computarizada (TAC) o en la resonancia magnética nuclear (RMN) contrastada en cuatro fases, las cuales comprenden la 1, simple; 2, arterial, 3, venosa; y 4, portal.

Se considera un diagnóstico confirmatorio cuando se encuentra una lesión mayor de 1 cm con reforzamiento arterial y vaciamiento venoso rápido, mediante TAC o RMN, sin necesidad de biopsia confirmatoria. Al encontrar una lesión mayor de 1 cm sin comportamiento vascular clásico en un estudio inicial mediante TAC o RMN, se debe realizar un segundo estudio de imagen: podría ser una TAC si se realizó inicialmente RMN o viceversa y en caso de que en este segundo estudio se detecte comportamiento vascular clásico, se diagnostica sin necesidad de biopsia. En caso de que exista duda y no se encuentre una lesión mayor de 1 cm con patrón vascular clásico, se procede a tomar la biopsia para poder realizar el diagnóstico definitivo. [12]

El hepatocarcinoma tiene un mal pronóstico, con un promedio de vida limitado, de aproximadamente un mes en casos avanzados y sin tratamiento, esto a pesar de las medidas terapéuticas existentes, como la quimioembolización, la alcoholización, la quimioterapia, el tratamiento quirúrgico y el trasplante hepático. La mayoría de las opciones de tratamiento son costosas o requieren centros especializados. Actualmente el sorafenib es el tratamiento de elección en pacientes con hepatocarcinoma avanzado que no puede ser resecable. Se trata de un inhibidor multiquinasas (serina-treonina, RAF-1 y B-RAF), así como de la actividad de la treonina en el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR). Esto ha demostrado poseer propiedades tanto antiproliferativas como antiangiogénicas *in vitro e in vivo*. El VEGF es uno de los factores angiogénicos más relevantes y crucial para la proliferación persistente de células tumorales, por lo que su inhibición explicaría la disminución de la angiogénesis y del crecimiento tumoral. Su acción la realiza inhibiendo las dianas presentes en la célula tumoral (CRAF, BRAF, V600E BRAF, KIT y FL3) y en la vasculatura del tumor (CRAF, VRGFR-2, 2 VRGFR-3 y PDGFR-beta). [13] Sin embargo, posee efectos adversos como la diarrea, la pérdida de peso, el síndrome mano-pie y la hipofosfatemia.

El celecoxib es un inhibidor de ciclooxigenasa-2 (COX-2) que impide la formación de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico. Se sabe que el COX-2 es indetectable a nivel basal en la mayoría de los tejidos; sin embargo, puede elevarse entre 10 y 80 veces ante la presencia de procesos inflamatorios. Al inhibir el COX-2 se han descubierto efectos antiinflamatorios, antiangiogénicos, antifibróticos y proapoptóticos, dado que participa en la producción de VEGF, en la inhibición de prostaglandinas (PG), de citocinas, como factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), interleucina -1 alfa (IL-1 alfa), e interleucina -1 beta (IL-1 beta), así como en las vías de señalización antiapoptóticas de la familia Bcl-2, receptores delta activados y proliferadores de peroxisomas (PPAR), factor de transcripción nuclear kappa-B (NF-kappa-B), inhibidores de proteosomas (PIs), proteínas cinasa activadas por mitógenos (MAPK), fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K-Akt), JAK2/STAT3, factor transformante beta, factor de crecimiento fibroblástico y de crecimiento tumoral (v-src, v-Ha-ras, HER-2/neu y Wnt). [14,15,16]

Por su parte la pentoxifilina es una metilxantina que inhibe el NF-kappa-B, el factor de la transcripción del TNF-alfa en leucocitos, disminuye la agregación plaquetaria y la formación de especies reactivas de oxígeno, como el anión súper óxido. También suprime la actividad inflamatoria mediada por IL-1 beta, disminuye la producción de IL-2, IL-6 y IL-8, aumenta la producción de prostaglandina E_2 (PGE_2), disminuye la

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

producción de proteína C reactiva y actúa como bloqueador de los receptores adenosina 1 y 2 (RA1 y RA2).[17,18,19,20] Ha sido utilizada en hepatitis colestásica y hepatitis autoinmune, entre otras patologías.

Debido a la trascendencia de dicha patología y a los mecanismos de acción de los fármacos previamente mencionados (antitumoral, antiangiogénico y proapoptótica), se decide por primera vez utilizar la combinación de pentoxifilina y celecoxib en un paciente con hepatocarcinoma en estado avanzado.

Caso clínico

Paciente masculino de 58 años de edad, de ocupación obrero; originario y residente de Guadalajara, Jalisco. Fue atendido en el IMSS por presentar náuseas, ictericia, astenia, adinamia y encefalopatía grado I-II. Tenía antecedente de alcoholismo positivo durante 47 años y diagnóstico de cirrosis en estadio Child C, 18 meses previos a su consulta. Por reportes de laboratorio presentó biometría hemática con hemoglobina (Hb) 15 mg/dL, plaquetas 127 000 /µL, INR de 1.08, química sanguínea con creatinina de 3.2 mg/dL, pruebas de función hepática con alanina aminotransferasa (ALT) de 115 UI/L, aspartato aminotransferasa (AST) 192 UI/L, fosfatasa alcalina (FA) 322 UI/L, proteínas totales (PT) 5.6 g/L, albúmina 1.8 g/L, bilirrubinas totales (BT) 3.6 mg/dL, AFP 240 UI/L, y antígenos para hepatitis B y C ausentes. Se decidió su ingreso y se realizaron estudios para descartar enfermedad de Wilson, hemocromatosis, así como enfermedades metabólicas y autoinmunes. Se recabaron estudios de imagen, como ecosonograma donde se encontró una imagen circular hipoecogénica de 8 x 8 cm en lóbulo derecho con hipervascularización a la observación por USG. Se procedió a realizar TAC y se observó una lesión focal en el lóbulo derecho de 8 x 8 cm, circular, que sugería hepatocarcinoma, por lo que se realizó colangiorresonancia magnética que evidenció una glándula hepática aumentada de tamaño, con tumoración de 8 x 8 cm en lóbulo derecho, con zonas hipointensas en T1 (**figura 1**) , e hiperintensa en T2 a la aplicación de contraste magnético, con lesión altamente vascularizada y con reforzamiento arterial y vaciamiento venoso rápido con zonas irregulares de necrosis en su interior (**figura 2**) , la cual estaba en estadio Child C. No se encontró evidencia de metástasis. Cabe mencionar que por las características que mostró la tumoración en los estudios de imagen, así como por el estado clínico con cirrosis descompensada con hipoalbuminemia, ictericia, hiperbilirrubinemia, INR prolongado y la elevación de AFP sérica no fue necesario realizar biopsia confirmatoria.

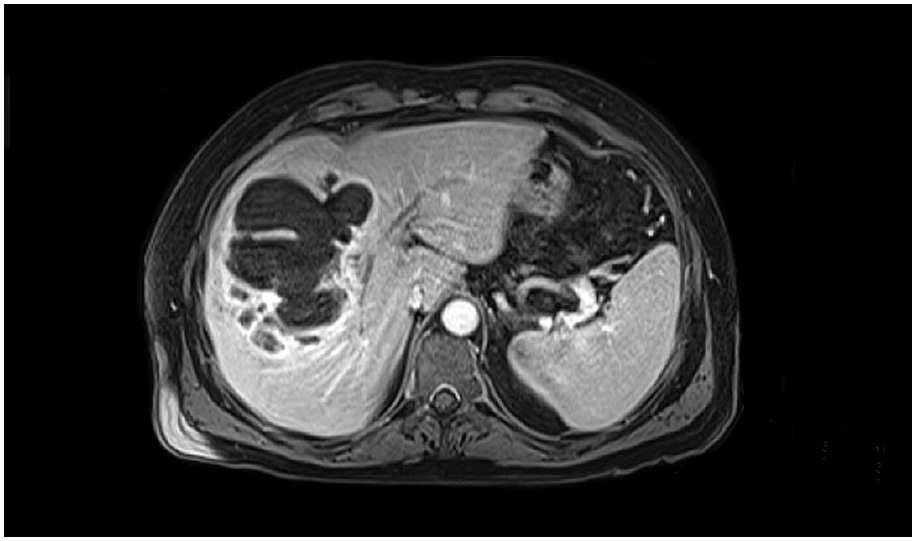


FIGURA 1
Resonancia magnética con glándula hepática aumentada de tamaño con lesión hipointensa en lóbulo derecho de 8 x 8 cm y con zonas irregulares de necrosis (antes del tratamiento)

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

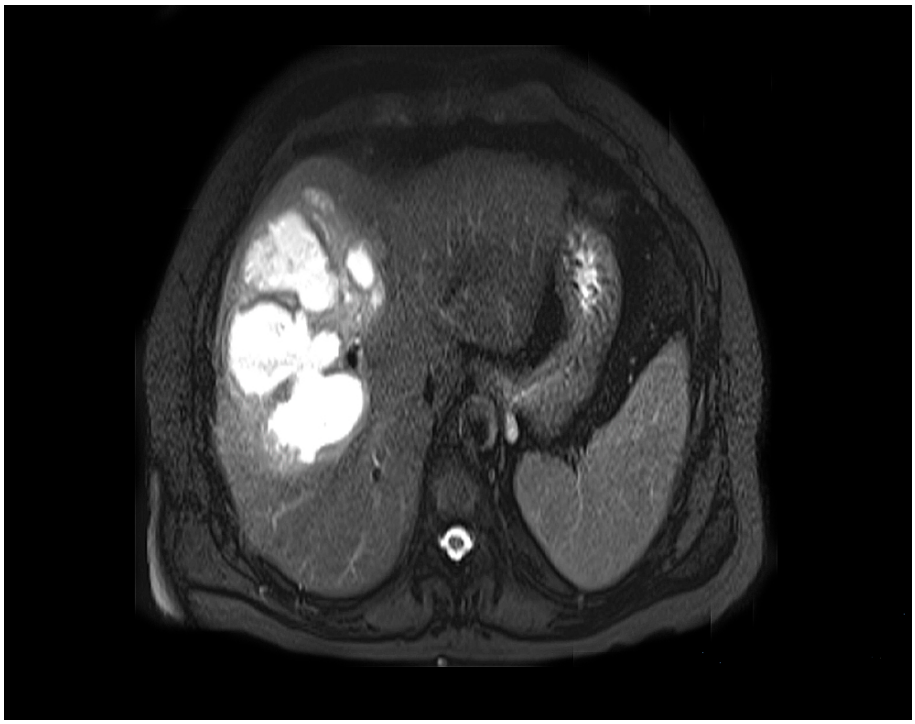
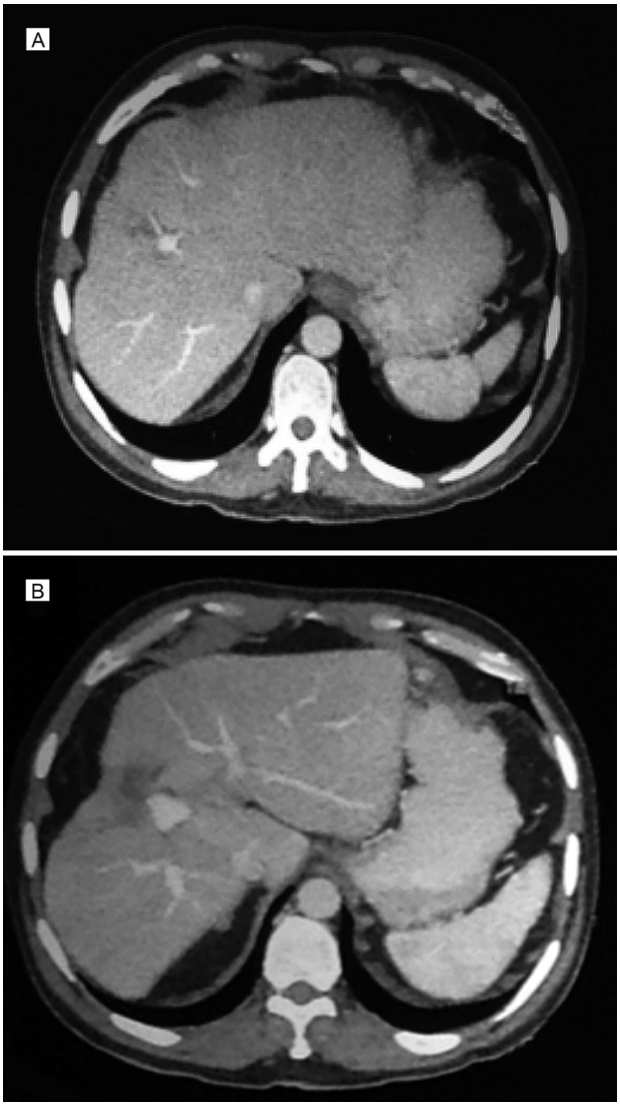


FIGURA 2
Resonancia magnética que evidencia tumoración en lóbulo derecho de 8 x 8 cm, con reforzamiento arterial y vaciamiento venoso rápido, con zonas irregulares de necrosis (antes del tratamiento)

A partir de enero de 2015 y hasta la fecha, el paciente recibió como tratamiento 400 mg de pentoxifilina cada 12 horas, vía oral, 200 mg de celecoxib cada 12 horas, vía oral y suplementos vitamínicos. Se notó mejoría clínica al primer mes, además de un mejoramiento sensible en las pruebas de función hepática, pues el estadio Child C pasó a Child A y el paciente tuvo una sobrevida de dos años después de recibir el tratamiento. Actualmente, el paciente se encuentra con mejoría significativa, en adecuado estado general aunque con ligera astenia y aumento de peso. Ocho meses después de implementar el tratamiento se realizó TAC de hígado en la que se observó prácticamente la desaparición de la totalidad de la tumoración **(figura 3)** . Se recabaron estudios de laboratorio de control que reportaron una Hb de 14.8 mg/dL, leucocitos 4.7 $1x10^3$/uL, plaquetas 112 000 /uL, glucosa 113 mg/dL, AST 18 UI/L, ALT 19 UI/L, FA 99 UI/L, proteínas totales 7.3 g/L, albúmina: 4.1 g/L, gamma glutamil-transpeptidasa (GGT) 18 UI/L, BT 0.7 UI/L, bilirrubina directa 0.2 mg/L, INR 1.03, AFP 3.7 UI/L, deshidrogenasa láctica (DHL) 222.9 UI/L.

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto



FIGURAS 3A Y 3B
Tomografía axial computarizada de hígado tomada ocho meses después del inicio del tratamiento con celecoxib y pentoxifilina; se muestra casi la ablación de la tumoración

Discusión

El hepatocarcinoma es un problema de salud pública a nivel mundial; usualmente llega a diagnosticarse en etapas tardías en las que los tratamientos actualmente disponibles tienen poca o nula efectividad.

En 1863 Rudolph Virchow había descrito la relación entre la inflamación crónica y el cáncer, [21] pero hasta ahora existen estudios en los que se demuestra que la inflamación crónica asociada al daño persistente del tejido hepático y su regeneración conducen a un proceso de fibrosis y eventualmente cirrosis, la cual se ve asociada al desarrollo de hepatocarcinoma en un 90% de los casos; sin embargo, solo del 5 al 15% de los pacientes con cirrosis desarrollarán hepatocarcinoma en periodos de hasta cinco años. [22] Recientemente se ha propuesto que los inhibidores de COX-2 poseen propiedades anticancerígenas debido a que se ha encontrado una sobreexpresión de esta enzima en tejidos de pacientes con diferentes tipos de cáncer como colon, mama, próstata, vesícula, pulmón, así como en hepatocarcinoma. [23,24,25]

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Existen múltiples vías de señalización que se encuentran involucradas en el desarrollo del hepatocarcinoma, como, por ejemplo, los factores de crecimiento epidérmico y endotelial, los factores de crecimiento derivados de plaquetas, los factores de crecimiento similar a la insulina, la activación de la proteína cinasa, la beta-catenina, fosfatidilinositol 3- cinasa, IL-6, así como el transductor de señales y activador de transcripción (STAT3) y Hedgehog, que eventualmente provocan una resistencia a la apoptosis y son supresores de factores de crecimiento, promueven la proliferación celular, estimulan la angiogénesis, la invasión y metástasis de células tumorales. [26,27] Este proceso ha motivado a buscar nuevos blancos terapéuticos a través de estas vías de señalización.

El regorafenib, el rofecoxib, el lumiracoxib, el valdecoxib, el etoricoxib y el celecoxib son los inhibidores de COX-2 que se encuentran disponibles actualmente. Por su parte, el celecoxib posee actividad antiinflamatoria, antiangiogénica y apoptótica a través de la inhibición de la IL-6 y su receptor, que a su vez impide la actividad de JAK-2 y STAT3. [28,29,30,31,32,33] En un estudio realizado por Jie Cui *et al.* se demuestra que el uso de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) reduce la incidencia de hepatocarcinoma 37% y hasta un 51% de mortalidad en aquellos pacientes con enfermedades crónicas del hígado. [34] Por su parte Ftahy *et al.* realizaron un estudio experimental para demostrar el efecto profiláctico y terapéutico del celecoxib, en ratas con cirrosis hepática inducida con tiocetamida; encontraron que al inhibir la actividad de COX-2 *in vitro* disminuye la expresión de TGF-beta y metaloproteasas-2, lo que previene y revierte la acumulación de colágeno a través de la inhibición de las células estrelladas hepáticas, produciendo así un efecto antifibrótico. [35]

Bassiouny Ahmad et al. llevaron a cabo un estudio comparativo de pacientes con HCC; el grupo control fue tratado con 5-FU y ciclofosfamida, mientras que el grupo de estudio recibió 5-FU, ciclofosfamida y celecoxib; se observó que aquellos pacientes que recibieron celecoxib presentaron regresión importante del tamaño tumoral, mediante la activación de la vía de caspasa 3 y disminución de los factores proangiogénicos. [36]

Se realizó una valoración *in vitro* para determinar la efectividad del celecoxib y del sorafenib y se encontró una mayor disminución del tamaño tumoral en las células tratadas únicamente con celecoxib; sin embargo, el uso combinado de estos fármacos tuvo un mejor resultado. [37] Estos resultados coinciden con lo planteado por Cervello *et al.*, quienes afirman que la combinación de sorafenib y celecoxib tienen efecto sinergizante mediante mecanismos antiproliferativos y proapoptóticos, lo cual activa la vía de señalización de ERK 1/2 e inhibe la vía MEK/ERK. [38]

Un estudio experimental realizado en ratones con cáncer de pulmón inducido mostró que el uso de interferón (IFN-gamma) en combinación con celecoxib disminuye el peso del tumor en un 34% en comparación con el grupo control; sin embargo, no era estadísticamente significativo en comparación con el uso en monoterapia de dichos fármacos. Dentro del mismo estudio se observó que la combinación de dichos fármacos produce un aumento en el porcentaje de macrófagos aproximadamente en un 11% y una reducción en la proporción de M1/M2 de 0.8; asimismo, se encontró un aumento del 152% de macrófagos M1, los cuales inhiben el crecimiento tumoral, así como disminución de los M2 encargados de favorecer el crecimiento tumoral mediante VEGF y MMP. [39,40]

Por su parte, la pentoxifilina es una metilxantina con efectos antiinflamatorios que inhibe el NF-kappa-B implicado en los procesos de la respuesta inflamatoria y diferenciación celular, inhibe también citosinas proinfamatorias como IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alfa y disminuye la producción de proteína C reactiva; además, cuenta con propiedades antioxidantes, antifibróticas, antifosfodiesterasa y recientemente se han encontrado efectos antitumorales *per se* que potencializan la quimioterapia. [41,42,43, 44] Recientemente se ha sugerido que el NF-kappa-B tiene una función importante en el mecanismo de oncogénesis en el carcinoma hepatocelular, como regulador de la transcripción de las funciones celulares, incluyendo la adhesión, respuesta inmune, invasión, diferenciación y proliferación celular, así como en la apoptosis. [45] Es por esto que se decide usar

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

pentoxifilina como una alternativa de tratamiento, además de que presenta efectos adversos mínimos, como dolor abdominal, náuseas, vómito y diarrea en un 3% de los pacientes. [46]

Llovet *et al.* llevaron a cabo un estudio en el que compararon sorafenib frente a placebo en pacientes con hepatocarcinoma avanzado y encontraron una sobrevida de tres meses más en promedio en los pacientes tratados con 400 mg/día de sorafenib y un mínimo de efectos adversos como diarrea, náuseas, pérdida de peso y síndrome mano-pie, aunque estos se presentaron en el 80% de los pacientes de los 299 incluidos en el grupo de estudio, mismos efectos que mejoraron al ajuste de dosis. Ante estos hallazgos, los autores propusieron la aplicación de esta alternativa terapéutica en un mayor número de pacientes y la combinación de sorafenib con algún otro medicamento antitumoral para valorar su eficacia. [47] Un estudio realizado por Morisaki *et al.* concluyó que la terapia combinada con celecoxib y sorafenib potencializa los efectos antitumorales en los pacientes con hepatocarcinoma. [48]

Debido a que nuestro paciente se encontraba en un estadio avanzado, Child C, con una gran tumoración al momento del diagnóstico y con una sobrevida de aproximadamente 2.27 meses según la clasificación de Okuda y 3.03 meses de acuerdo con Child-Pugh, [49] se decidió tratarlo usando la combinación de celecoxib y pentoxifilina, ya que desde el concepto de quimioterapia con bases moleculares racionales es factible que los resultados observados con el uso de la combinación de dichos fármacos se deban a un sinergismo por inhibición del NF-kappa-B, como ha sido demostrado previamente tanto *in vitro* como en animales de experimentación en líneas tumorales de cáncer de cérvix, [50] linfomas experimentales e in vivo en niños con leucemia linfoblástica aguda, [51] casos en los que el factor común es una inhibición del NF-kappa-B, es decir, se inhiben tanto la secreción de interleucinas proinflamatorias como genes antiapoptóticos como *BAK, BAX, McL-1*, survivina, además de que se estimulan genes proapoptóticos como *DIABLO, PUMA y NOXA, FAS*, y se incrementa la actividad de caspasas, que son enzimas centrales del proceso apoptótico. [52]

La combinación de penoxifilina y celecoxib fue bien tolerada por el paciente, con resultados favorables, dado que se manifestó una reducción sorprendente de la lesión tumoral, así como una mejoría del estado general. Esto sugiere un prometedor futuro con la combinación de dichos fármacos, puesto que no había sido previamente utilizada; por lo tanto, resulta interesante continuar con esta línea de investigación. Sin embargo, es necesario confirmar nuestras observaciones con estudios multicéntricos y aleatorizados para determinar su verdadera eficacia.

Conclusiones

La combinación de celecoxib y pentoxifilina es por primera vez utilizada y los resultados tanto laboratoriales, de imagenología, así como clínicos, incluida la sobrevida, sugieren fuertemente que es un buen esquema, el cual merece ser estudiado a profundidad. Además, el tratamiento propuesto presenta varias ventajas sobre la quimioterapia tradicional, como sus reducidos efectos colaterales, su fácil manejo, disponibilidad y bajos costos. Se confirma el concepto de quimioterapia con bases moleculares racionales. [49,50]

Referencias

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011 Mar-Apr;61(2):69-90.
2. Kinoshita A, Onoda H, Fushiya N, Koike K, Nishino H, Tajiri H. Staging systems for hepatocellular carcinoma: Current status and future perspectives. World J Hepatol. 2015 Mar 27;7(3):406-24.
3. López-Panqueva Rdel P. Neoplasias hepáticas malignas: 1.a parte. Hepatocarcinoma: papel de la biopsia hepática, estudios de inmunohistoquímica y otros aspectos importantes. Rev Col Gastroenterol. 2015;30(2):232-42.

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

4. Aldaco-Sarvide F, Pérez-Pérez P, Cervantes-Sánchez G, TorrecillasTorres L, Erazo-V AE. Mortalidad por cáncer en México 2000-2010: el recuento de los daños. GAMO. 2012;11(6):371-9.

5. Pin-Vieito N, Guerrero-Montañés A, Delgado-Blanco M. Hepatocarcinoma: estado actual. Galicia Clin. 2014;75(4):171-81.

6. Cuevas-Avendaño A, Solís-y Solís V, Alonso-Patrón C, Méndez-Vivas WR. Hepatocarcinoma en hígado no cirrótico. Evid Med Invest Salud. 2015;8(1):32-6.

7. Gonzalez-Huezo MS, Sánchez-Ávila JF. Consenso mexicano de diagnóstico y manejo del carcinoma hepatocelular. Rev Gastroenterol Mex. 2014;79(4):250-62.

8. Méndez-Sánchez N, Villa AR, Vázquez-Elizondo G, Ponciano-Rodríguez G, Uribe M. Mortality trends for liver cancer in Mexico from 2000 to 2006. Ann hepatol 2008;7(3):226-9.

9. El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, Reddy KR. Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology. 2008 May;134(6):1752-63.

10. Erazo-Valle Solís AA, Escudero-de los Ríos PM, Arellano-Sotelo J, Barrera-Franco JL, Benítez-Arroyo H, Cabrera-Galeana PA et al. Guía mexicana de tratamiento del hepatocarcinoma avanzado. GAMO. 2012;11 Supl 2.

11. Kim JU, Shariff MIF, Crossey MME, Gomez-Romero M, Holmes E, Cox IJ, et al. Hepatocellular carcinoma: Review of disease and tumor biomarkers. World J Hepatol. 2016 Apr 8; 8(10):471-84.

12. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology. 2016 Apr;150(4):835-53.

13. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 2008;359:378-90.

14. Koki AT, Masferrer JL. Celecoxib: a specific COX-2 inhibitor with anticancer properties. Cancer Control. 2002 Mar-Apr;9(2 Suppl):28-35.

15. Chávez E, Segovia J, Shibayama M, Tsutsumi V, Vergara P, Castro-Sánchez L, et al. Antifibrotic and fibrolytic properties of celecoxib in liver damage induced by carbon tetrachloride in the rat. Liver Int. 2010 Aug;30(7):969-78.

16. Leahy KM, Ornberg RL, Wang Y, Zweifel BS, Koki AT, Masferrer JL. Cyclooxygenase-2 inhibition by celecoxib reduces proliferation and induces apoptosis in angiogenic endothelial cells in vivo. Cancer Res. 2002 Feb 1;62(3):625-31.

17. Hernández LA, Cesin L, Fernández H. Efectos de la pentoxifilina en la formación de adherencias peritoneales postoperatorias en ratas. Rev Cient Cienc Med. 2016;19(1):5-11.

18. Ye JH, Chao J, Chang ML, Peng WH, Cheng HY, Liao JW, et al. Pentoxifylline ameliorates non-alcoholic fatty liver disease in hyperglycaemic and dyslipidaemic mice by upregulating fatty acid β-oxidation. Sci Rep. 2016;6:93102.

19. Zein CO, Lopez R, Fu X, Kirwan JP, Yerian LM, McCullough AJ, et al. Pentoxifylline decreases oxidized lipid products in nonalcoholic steatohepatitis: new evidence on the potential therapeutic mechanism. Hepatology. 2012 Oct;56(4):1291-9.

20. Ward A, Clissold S. Pentoxifylline. Review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties. Drugs. 1987;34(1):50-97.

21. Weber A, Boege Y, Reisinger F, Heikenwälder M. Chronic liver inflammation and hepatocellular carcinoma: persistence matters. Swiss Med Wkly. 2011 May 10;141:w13197.

22. Nzeako UC, Goodman ZD, Ishak KG. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic and noncirrhotic livers. A clinico-histopathologic study of 804 North American patients. Am J Clin Pathol. 1996 Jan;105(1):65-75.

23. Cervello M, Montalto G. Cyclooxygenases in hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol. 2006;12(32):5113-21.

24. Chen CC, Sun YT, Chen JJ, Chang YJ. Tumor necrosis factor-alpha-induced cyclooxygenase-2 expression via sequential activation of ceramide-dependent mitogen-activated protein kinases, and IkappaB kinase 1/2 in human alveolar epithelial cells. Mol Pharmacol. 2001 Mar;59(3):493-500.

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

25. Chen CC, Sun YT, Chen JJ, Chiu KT. TNF-alpha-induced cyclooxygenase-2 expression in human lung epithelial cells: involvement of the phospholipase C-gamma 2, protein kinase C-alpha, tyrosine kinase, NF-kappa B-inducing kinase, and I-kappa B kinase 1/2 pathway. J Immunol. 2000 Sep 1;165(5):2719-28.

26. Cervello M, McCubrey JA, Cusimano A, Lampiasi N, Azzolina A, Montalto G. Targeted therapy for hepatocellular carcinoma: novel agents on the horizon. Oncotarget. 2012 Mar;3(3):236-60.

27. Abu Dayyeh BK, Yang M, Fuchs BC, Karl DL, Yamada S, Sninsky JJ, et al.; HALT-C Trial Group. A functional polymorphism in the epidermal growth factor gene is associated with risk for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2011 Jul;141(1):141-9.

28. Liu Y, Liu A, Li H, Li C, Lin J. Celecoxib Inhibits Interleukin-6/Interleukin-6 Receptor–Induced JAK2/STAT3 Phosphorylation in Human Hepatocellular Carcinoma Cells. Cancer Prev Res (Phila). 2011 Aug;4(8):1296-305.

29. Zhang B, Zhong DW, Wang QW, Miao XY, Dai WD, Liu C, et al. [Study on correlation of JAK/STAT signal pathway with progression and prognosis in hepatocellular carcinoma] (English abstract; Lang Chi). Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi. 2010;26:368-70.

30. Buettner R, Mora LB, Jove R. Activated STAT signaling in human tumors provides novel molecular targets for therapeutic intervention. Clin Cancer Res. 2002;8:945-54.

31. Porta C, De Amici M, Quaglini S, Paglino C, Tagliani F, Boncimino A, et al. Circulating interleukin-6 as a tumor marker for hepatocellular carcinoma. Ann Oncol. 2008;19:353-8.

32. Leahy KM, Ornberg RL, Wang Y, Zweifel BS, Koki AT, Masferrer JL. Cyclooxygenase-2 inhibition by celecoxib reduces proliferation and induces apoptosis in angiogenic endothelial cells in vivo. Cancer Res. 2002;62:625-31.

33. Grösch S, Maier TJ, Schiffmann S, Geisslinger G. Cyclooxygenase-2 (COX-2)-independent anticarcinogenic effects of selective COX-2 inhibitors. J Natl Cancer Inst. 2006 Jun 7;98(11):736-47.

34. Cui J, Guo Y, Zhang H, Jiang L, Ma J, Wang W, et al. Cyclooxygenase-2 inhibitor is a robust enhancer of anticancer agents against hepatocellular carcinoma multicellular spheroids. Onco Targets Ther. 2014;7:353-63.

35. Ftahy MM, Abdl Latif NS, Alalkamy EF, El-Batrawi FA, Galal AH Khatab HM. Antifibrotic potential of a selective COX-2 inibithor (celecoxib) on liver fibrosis in rats. Comparative Clinical Pathology. 2012;22(3)425:30.

36. Bassiouny AR, Zaky A, Neenaa HM. Synergistic effect of celecoxib on 5-fluoracil-induced apoptosis in hepatocellular carcinoma patients. Ann Hepatol. 2010 Oct-Dec;9(4):410-8.

37. Kim JS, Park BR, Nam GH, Bae DH. Synergistic effects of sorafenib and celecoxib inhibit growth and VEGF expression in Hec-1A endometrial cancer cell line. Korean J Obstet Gynecol. 2012 Nov;55(11):814-21.

38. Cervello M, Bachvarov D, Lampiasi N, Cusimano A, Azzolina A, et al. Novel Combination of Sorafenib and Celecoxib Provides Synergistic Anti-Proliferative and Pro-Apoptotic Effects in Human Liver Cancer Cells. PLOS ONE. 2013;8(6):e65569.

39. Ren F, Fan M, Mei J, Wu Y, Liu C, Pu Q, et al. Interferon-γ and celecoxib inhibit lung-tumor growth through modulating M2/M1 macrophage ratio in the tumor microenvironment. Drug Des Devel Ther. 2014 Sep 23;8:1527-38.

40. Solís-Martínez R, Hernández-Flores G, Ortiz-Lazareno PC, Ochoa-Carrillo FJ, Bravo-Cuellar A. Macrófagos asociados a tumores contribuyen a la progresión del cáncer de próstata. GAMO. 2015;14(2):97-102.

41. Jiménez-Luévano MA, Rodríguez-Villa P, Ramírez-Flores S, Jiménez-Partida M, Orozco-Chávez E, Aguilar-Rodríguez R et al. Efecto de la pentoxifilina en hepatitis colestásica aguda: reporte de dos casos. Rev Biomed. 2015;26:99-105.

42. Windmeier C, Gressner AM. Pharmacological aspects of pentoxifylline with emphasis on its inhibitory actions on hepatic fibrogenesis. Gen Pharmacol. 1997 Aug;29(2):181-96.

43. Genovés P, García D, Cejalvo D, Martin A, Zaragoza C, Toledo AH, et al. Pentoxifylline in liver ischemia and reperfusion. J Invest Surg. 2014 Apr;27(2):114-24.

44. Smart L, Gobejishvili L, Crittenden N, Barve S, McClain CJ. Alcoholic Hepatitis: Steroids vs. Pentoxifylline. Curr Hepat Rep. 2013 Mar 1;12(1):59-65.

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

45. Hammam O, Mahmoud O, Zahran M, Sayed A, Hosny K, Farghly A, et al. Tissue Expression of TNF a and VEGF in Chronic Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma. Med J Cairo Univ. 2013 June; 81(2):191-9.

46. Gonzalez GJ. Pentoxifilina: revisión de sus características farmacológicas y su utilización en la práctica clínica. Flebología y Linfología / Lecturas Vasculares. 2007;2(4):157-220.

47. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2008;359:378-90.

48. Morisaki T, Umebayashi M, Kiyota A, Koya N, Tanaka H, Onishi H, et al. Combining celecoxib with sorafenib synergistically inhibits hepatocellular carcinoma cells in vitro. Anticancer Res. 2013 Apr;33(4):1387-95.

49. Guarneri A, Franco P, Trino E, Campion D, Faletti R, Mirabella S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy in the treatment of hepatocellular carcinoma >3 cm. Med Oncol. 2016 Oct;33(10):104.

50. Meza-Junco J, Montaño-Loza A, Green-Rener D. Utilidad de las clasificaciones clínicas en el pronóstico del carcinoma hepatocelular. Rev Gastroenterol Mex. 2006;71(2):160-8.

51. Hernandez-Flores G, Ortiz-Lazareno PC, Lerma-Diaz JM, Dominguez-Rodriguez JR, Jave-Suarez LF, Aguilar-Lemarroy Adel C, et al. Pentoxifylline sensitizes human cervical tumor cells to cisplatin-induced apoptosis by suppressing NF-kappa B and decreased cell senescence. BMC Cancer. 2011 Nov 10;11:483.

52. Gonzalez-Ramella O, Ortiz-Lazareno PC, Jiménez-López X, Gallegos-Castorena S, Hernández-Flores G, Medina-Barajas F, et al. Pentoxifylline during steroid window phase at induction to remission increases apoptosis in childhood with acute lymphoblastic leukemia. Clin Transl Oncol. 2016 Apr;18(4):369-74.

Información adicional

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Cómo citar este artículo: Jiménez-Luévano MA, Rodríguez-Chávez JL, Ramírez-Flores S, Rodríguez-Villa P, Jiménez-Partida MA, Cervantes-Rodríguez G et al. Manejo del hepatocarcinoma con celecoxib y pentoxifilina: reporte de un caso. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2018;56(3):309-15.

Pubmed: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30394720

Enlace alternativo

http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/1441/3008 (pdf)
http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/1441/3009 (html)

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto