

Medicentro 2001; 5(1)

INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS  
"DR. SERAFÍN RUIZ DE ZÁRATE RUIZ"  
SANTA CLARA, VILLA CLARA

COMUNICACIÓN

## Eficacia y seguridad de los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2

Por:

Dra. Regla Lisbel López Guerra<sup>1</sup>, Dr. Pedro Miguel Milián Vázquez<sup>2</sup> y Dra. Migdalia Rodríguez Rivas<sup>3</sup>

1. Especialista de I Grado en Farmacología. Instructora. ISCM-VC.
2. Residente de Farmacología.
3. Especialista de I Grado en Farmacología. Asistente. ISCM-VC.

**Descriptor DeCS:** inhibidores de la ciclooxigenasa, agentes antiinflamatorios no esteroideos, selección de medicamentos

**Subject headings:** cyclooxygenase inhibitors, anti-inflammatory agents, non-steroidal, drug screening

Las prostaglandinas (PG) son eicosanoides implicados en el control de varios procesos fisiológicos del organismo, y se consideran los mediadores y moduladores más importantes de la reacción inflamatoria. Durante la inflamación aguda son producidas PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> y PGD<sub>2</sub>, mientras que en la inflamación crónica se encuentran PGE<sub>2</sub> y el TXA<sub>2</sub> (tromboxano A<sub>2</sub>).<sup>1</sup>

Constituyen una familia de compuestos que se generan en muchos tejidos como derivados del ácido araquidónico. A partir de éste, y por acción de la ciclooxigenasa (COX), se producen endoperóxidos cíclicos que dan origen a varias prostaglandinas.<sup>1</sup>

En la actualidad se conocen dos tipos de COX, habitualmente llamadas COX1 y COX2. La COX1, que se encuentra en la mayoría de los tejidos (considerada constitutiva), es responsable de la síntesis de PGs con diversas funciones, y la función citoprotectora de la mucosa gástrica es una de las mejor conocidas; también participa en la homeostasia de la médula renal. La COX2 ("inducida") se puede identificar en diversos tejidos cuando se desencadena un proceso inflamatorio. La COX2 también parece ser una enzima constitutiva en el sistema nervioso central.<sup>2</sup>

En 1971 se descubrió que los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) ejercían sus acciones farmacológicas a través de la inhibición de la COX. Posteriormente se comprobó que los efectos indeseables de los AINEs, como la toxicidad gastrointestinal y renal, también se debían - al menos en parte- a la inhibición de la síntesis de PGs en el estómago o en la médula renal, respectivamente. El hecho de la existencia de las dos isoenzimas de la COX en el organismo,

podría explicar los efectos antiinflamatorios a través de la inhibición de la COX2 y los efectos indeseables (como los gastrointestinales y renales), por la inhibición de la COX1.<sup>3</sup>

Analizando esto, el antiinflamatorio más seguro sería el que inhiba de manera selectiva la COX2 sin inhibir la COX1, puesto que permitiría actuar selectivamente sobre la inflamación sin afectar la protección que ejercen las PGs sobre el tracto gastrointestinal y renal.<sup>4</sup> Este conocimiento resultaría esencial dada la elevada utilización que existe de AINEs en todas partes del mundo con diversas indicaciones, pues permite reducir la aparición de efectos indeseables con su uso.

Desde hace un tiempo se contaba con la nabumetona como agente relativamente selectivo sobre la COX2. Existen otros más o menos selectivos, como son el etodolac, la nimesulida, meloxicam, diclofenac, etc. Actualmente se habla de fármacos con mucha más selectividad sobre la COX2, como son el celecoxib y el rofecoxib.<sup>2,3</sup>

Esta atractiva hipótesis ha generado comunicaciones y artículos en los que se clasifican los AINEs, en función de la llamada relación COX2/COX1, que representa la concentración de medicamento necesaria para alcanzar una inhibición del 50 % de la COX2, dividida por el mismo valor para la COX1, tratándose de valores calculados a partir de actividades "in vitro". Cuanto más baja es la relación COX2/COX1, mayor se considera la especificidad del AINE por la COX2. Un valor de dicha relación inferior a 1, indicaría que el medicamento posee una selectividad mayor sobre la COX2 que sobre la COX1.<sup>3</sup>

Existen ciertos casos en los que la mejor tolerancia gastrointestinal que cabría esperar a la vista de los valores de la relación COX2/COX1 no concuerda con los datos clínicos y epidemiológicos de los estudios de farmacovigilancia.<sup>3</sup> Hay que tener en cuenta que los datos disponibles hacen referencia a la relación entre la concentración necesaria para inhibir la COX2 en un 50 % (CI<sub>50</sub>) y la CI<sub>50</sub> de la COX1, pero no se sabe si esta relación se mantiene con concentraciones inhibitorias de COX2 superiores, que posiblemente son los que hay que alcanzar en la clínica. Se plantea que algunos AINEs clasificados como selectivos de la COX2, se utilicen a dosis terapéuticas superiores a las empleadas para realizar las mediciones "in vitro", por lo que podrían inhibir de forma significativa la COX1 en el organismo, con lo que no se cumpliría la hipótesis teórica. Además de la selectividad por la COX2, algunos autores consideran que existen otros factores adicionales para explicar la toxicidad gastrointestinal asociada a este grupo de fármacos. Entre dichos factores se encuentran la interacción de los AINEs con los fosfolípidos del moco gástrico, la alteración de la fosforilación en las mitocondrias a nivel de las células intestinales, y, posiblemente, la disminución de la producción celular de radicales derivados del oxígeno y de AMP cíclico. Asimismo, se consideran otros factores que predisponen al riesgo de efectos indeseables por AINEs, como son la dosis y la semivida biológica del medicamento. Por lo tanto, la correlación entre la forma de expresar la selectividad sobre la COX2 y la tolerancia gastrointestinal real es, cuando menos, controvertida.<sup>2,3</sup>

Los efectos adversos renales de los AINEs parecen ser dependientes de las PGs, puesto que ellos disminuyen su síntesis a este nivel y provocan disminución del flujo sanguíneo renal, disminución del filtrado glomerular, insuficiencia renal aguda, retención de sodio y agua, nefritis intersticial, necrosis papilar e insuficiencia renal crónica, y aún no se conoce si dichos efectos adversos están relacionados con la inhibición sobre la COX1, la COX2 o ambas.<sup>5</sup>

No siempre se cumple la hipótesis de que una mayor selectividad sobre la COX2 se corresponda con una menor toxicidad o viceversa. Así ocurre con los derivados propiónicos en general y el ibuprofeno en particular. En relación con esto, el ibuprofeno apenas presentaría selectividad por la COX2 y, sin embargo, es uno de los AINEs que mayor tolerancia gastrointestinal ha mostrado en los ensayos clínicos. En sentido contrario, otros AINEs que se utilizan en la clínica a dosis terapéuticas superiores que las empleadas para las mediciones "in vitro" (como es el caso del meloxicam, que ha sido presentado como altamente selectivo de la COX2, con una relación COX2/COX1 de 0,3), no parece contar con evidencias que apoyen una mejor tolerancia clínica que los restantes AINEs.<sup>3</sup>

Los resultados de varios estudios no evidencian ventajas significativas de los inhibidores de la COX2 en eficacia o en efectos adversos gastrointestinales, desde el punto de vista clínico.

En un ensayo clínico multicéntrico realizado en Estados Unidos, donde se compararon varios niveles de dosis de celecoxib con naproxeno (200 mg) o placebo, se concluyó que la eficacia del celecoxib fue similar a la de naproxeno pero, sorprendentemente, los efectos adversos sintomáticos abdominales no fueron menos comunes en el grupo del celecoxib.<sup>6</sup>

Por otra parte, existen informes de pacientes que han recibido tratamiento con celecoxib y han desarrollado una gastropatía con criterios endoscópicos e histológicos compatibles con la gastropatía inducida por AINEs.<sup>7</sup>

En un estudio donde se examinaron diferencias entre los inhibidores selectivos de la COX2 y los AINEs tradicionales en más de 8 000 adultos con osteoartritis o artritis reumatoide, los resultados mostraron una baja tasa de úlceras sintomáticas para los pacientes que tomaron altas dosis de inhibidores selectivos de la COX2, pero sólo el 1% ó 2% de los pacientes por año fue beneficiado, y el costo de estas drogas es sustancialmente mayor que el del ibuprofeno. Por ello, se considera más acertado utilizar inhibidores de la COX2, fundamentalmente en pacientes con alto riesgo, como aquellos que poseen antecedentes de úlcera péptica.<sup>8</sup>

El rofecoxib es otro inhibidor selectivo de la COX2 introducido recientemente en el mercado, y con el que se han realizado algunos estudios importantes, como el ensayo multicéntrico a doble ciegas en pacientes con osteoartritis de la cadera o la rodilla, donde se comparó con el diclofenac. Tanto la evaluación de la respuesta a la terapia como el estado de la enfermedad mostró una baja pero estadísticamente significativa ventaja para el diclofenac; la incidencia de efectos adversos gastrointestinales fueron las mismas para ambos fármacos.<sup>9</sup>

En otra investigación realizada se comparó la nefrotoxicidad de indometacina y rofecoxib, y se demostró que no existen diferencias significativas en las tasas de filtración en pacientes que tomaban uno u otro fármaco<sup>10</sup>.

Teniendo en cuenta el alto costo de los inhibidores de la COX2, como rofecoxib o celecoxib, así como los resultados de los estudios publicados, estas drogas deben ser reservadas para aquellos pacientes que no pueden tolerar los AINEs tradicionales, hasta que las evidencias poscomercialización demuestren lo contrario.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Insel PA. Agentes analgésicos-antipiréticos y antiinflamatorios: drogas empleadas en el tratamiento de la artritis reumatoidea y la gota. En: Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P. Las Bases farmacológicas de la terapéutica. 9ª ed. New York : Mc Graw Hill; 1996. p. 617-655.
2. Barcelona. Institut Catalá de Farmacología. Meloxicam: implicaciones clínicas de la inhibición selectiva de la ciclooxigenasa. Butlletí Groc 1997; 10(2):5-8.
3. Tribuna terapéutica: Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y selectividad sobre la COX-2. Bol Terapéutico 1998;14(4):14-16.
4. Jouzcau JY. Cyclo-oxygenase isoenzymes: How recent findings affect thinking about nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Drugs 1997;53:563-582.
5. Rang HP, Dale MM, Ritter HM. Local hormones, inflammation and allergy: eicosanoids. En: Pharmacology. 4ª ed. London : Churchill Livingstone; 1999.p.213-217.
6. Celecoxib vs naproxen in osteoarthritis. J Watch 1999;19(24):192.
7. Mohammed S, Croom DW. Gastropathy due to celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor. N Engl J Med 1999;340(25):2005.
8. Clinical advantages of celecoxib over NSAIDs- How important are they? J Watch 2000; 11(20):227.
9. Rofecoxib vs diclofenac for osteoarthritis. J Watch 2000;11(14):162.
10. COX-2 inhibitors: not perfectly safe. J Watch 2000;11(15):167.