

Revista Médica del Hospital General de México

Volumen
Volume **64**

Suplemento
supplement **1**




Julio-Septiembre
July-September **2001**

Artículo:




Indicaciones futuras de los inhibidores selectivos COX-2

Derechos reservados, Copyright © 2001:
Sociedad Médica del Hospital General de México, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



Medigraphic.com



Indicaciones futuras de los inhibidores selectivos COX-2

Mario H Cardiel*

I. INTRODUCCIÓN

La eficacia y seguridad de los inhibidores selectivos COX-2 se encuentra bien fundamentada en diversos estudios controlados con placebo y comparativos con otros agentes activos. Es interesante su aceptación generalizada en diversos procesos inflamatorios o degenerativos articulares, especialmente artritis reumatoide y osteoartritis. Además del empleo en el manejo del dolor en diversas situaciones clínicas, resulta de especial relevancia discutir las posibles indicaciones futuras de estos medicamentos que rebasan el ámbito de la inflamación y el dolor. La ciclooxigenasa-2 es una enzima que se encuentra en diversos órganos y participa en distintas funciones. Se menciona en la actualidad su posible participación en la enfermedad de Alzheimer, el desarrollo de diversos tumores, el empleo en pacientes asmáticos alérgicos a la aspirina y en el inicio y progresión del trabajo de parto prematuro. Se discuten por separado las evidencias de estas áreas en la literatura reciente.

I. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Se trata de una enfermedad degenerativa del sistema nervioso. En su patogenia se han implicado entre otros, un posible mecanismo inflamatorio.¹ Se han encontrado células de microglía activadas en la vecindad de las placas seniles y depósitos neurofibrilares. Se postula la liberación de mediadores neurotóxicos como responsables de este daño. Los hallazgos mencionados en la literatura son consistentes con una asociación inversa entre

el uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

Un estudio australiano realizado por Broe et al.² en 163 pacientes con demencia (78 con enfermedad de Alzheimer, 45 con demencia vascular y 40 con otros tipos de demencia y 373 controles, investigó el empleo de 50 medicamentos diferentes y encontraron una relación inversa entre la enfermedad de Alzheimer y el uso de AINE (incluida la aspirina) y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Estos hallazgos no se observaron con demencia vascular u otros tipos de demencia. Un dato interesante es que no se encontró un gradiente de respuesta con dosis altas o bajas de medicamentos.

Otro estudio de características similares realizado por Anthony et al fue un estudio poblacional en el Condado de Cache UT. Comprendió 201 casos con enfermedad de Alzheimer y 4,425 controles sin afectación cognoscitiva. Se evaluó la hipótesis previa de que el empleo de AINE y antagonistas H2 se asociaban con menor frecuencia de enfermedad de Alzheimer. Las asociaciones más sólidas se encontraron con el empleo concomitante de AINE y aspirina, de dos AINE y de dos bloqueadores H2.

Un estudio de Halliday et al realizado en Australia,³ evaluó el efecto de medicamentos antiinflamatorios en los hallazgos neuropatológicos de pacientes con enfermedad de Alzheimer. En un estudio de casos y controles de enfermedad de Alzheimer, se evaluaron los cerebros de 12 pacientes con esta enfermedad (5 de ellos con historia de haber recibido AINE) y 10 controles sin demencia (de los que 3 tomaban AINE). Se encontró que las calificaciones neuropsicológicas fueron mejores en los usuarios de AINE, aunque no se demostró ninguna diferencia histológica en los grupos estudiados.

Se postula que el empleo de AINE en enfermedad de Alzheimer mejora el desempeño cognoscitivo pero no detiene los cambios histológicos.

* Investigador Titular C. Departamento de Inmunología y Reumatología.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Comentario

El papel de los inhibidores selectivos COX-2 resulta especialmente importante ya que su tolerancia en sujetos ancianos les coloca como agentes de elección para manejo a largo plazo. En la actualidad se desarrollan dos estudios clínicos controlados con inhibidores selectivos COX-2 para evaluar el papel de estos medicamentos en la prevención y posible cambio en la velocidad de deterioro cognoscitivo en pacientes con la enfermedad de Alzheimer.

II. QUIMIOPREVENCIÓN

Diversos estudios han mostrado que la COX-2 se expresa en la angiogénesis tumoral y de células neoplásicas de cáncer de colon, esófago, vejiga, próstata, pulmón, piel y mama.⁴

1. El cáncer de colon y recto es la segunda causa de muerte por cáncer en los Estados Unidos.⁵ Se recomienda la detección con diversos métodos de tamizaje pero el cumplimiento en general es bajo.⁶ Se ha propuesto que la administración oral de diversos medicamentos pudiera resultar de utilidad en la prevención de estos tumores.⁷ La aspirina y otros AINE son los medicamentos más utilizados en la quimiopreención del cáncer de colon.⁸ La expresión de COX-2 se encuentra elevada hasta en el 90% del cáncer de colon esporádico y hasta en el 40% de los adenomas colónicos y sin elevación en el epitelio colónico normal. En modelos animales se ha logrado hasta un 90% en la reducción de adenomas intestinales. El mecanismo preciso por el cual se logra esta disminución se desconoce. Se ha postulado que podría ser a través de inducción de apoptosis, disminución de angiogénesis o ambas.⁴

Un estudio reciente de Steinbach *et al*⁹ mostró el efecto de celecoxib en poliposis familiar adenomatosa. Se conoce que el riesgo de cáncer de colon en poliposis familiar es de casi el 100%. Se evaluó en este estudio clínico controlado con placebo el empleo de dos dosis distintas de celecoxib (100 vs 400 mg de celecoxib cada 12 h) y un grupo placebo en 77 pacientes. A seis meses de seguimiento se mostró una reducción en el número de pólipos del 28% en el grupo de dosis alta de celecoxib ($p = 0.003$ contra placebo) y del 30% en la suma del diámetro de los pólipos ($p = 0.001$ contra placebo). El grupo en dosis bajas de celecoxib redujo el número de pólipos en un 11.9% y el diámetro de los mismo en un 14.6%, mientras el placebo lo hizo un 4.5% y un 4.9% en

esas dos variables. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de dosis bajas de celecoxib y el placebo. La incidencia de efectos secundarios fue similar entre los grupos.

2. El cáncer de vejiga inducido por n-butil-N (4-hidroxitil)-nitrosamina en cepas de ratones macho B6D2F1 y cepas de ratas hembra Fischer-344 disminuyó de manera dosis dependiente con celecoxib.¹⁰ El grupo control en el modelo de ratón desarrolló masa palpable en 40% y sólo 10% en el grupo de celecoxib. En el modelo de rata, la mejoría más evidente se logró al iniciar celecoxib antes del empleo del carcinógeno (mejoría del 95%). Su papel en el humano está por determinarse para esta neoplasia.

3. La administración tópica de celecoxib suprimió la inflamación cutánea mediada por radiación ultravioleta.¹¹ Los autores postulan que esta inhibición pudiera ser efectiva en la prevención de cáncer de piel mediada por radiación ultravioleta.

Comentario

Las evidencias en animales de experimentación y en humanos sugieren que el empleo de inhibidores selectivos COX-2 pudiese ser de utilidad en la prevención de diversas neoplasias. El modelo animal de poliposis colónica es muy optimista. En el ser humano no se reproducen los resultados espectaculares que se ven en ratones. No se puede recomendar esta opción preventiva como única alternativa confiable. Las evidencias actuales apuntan a un empleo concomitante con las terapias disponibles en la actualidad en búsqueda de optimizar las respuestas terapéuticas. La eficacia de combinaciones en diversos tumores debe conocerse con estudios controlados.

III. OTRAS POSIBLES INDICACIONES

1. Dahlen¹² estudió 27 pacientes con asma estable y como criterio de inclusión se menciona la caída de 20% del volumen espiratorio forzado en un segundo después de la administración de lisin-aspirina. Ninguno de los pacientes presentó broncoconstricción o reacciones extrapulmonares después de dosis ascendentes de celecoxib (10, 20 y 100 mg c/2 h). El estudio sugiere que el broncoespasmo en pacientes con asma está mediado por la inhibición de la enzima COX-1. Sin embargo, el autor menciona que la administración de inhibidores específicos de COX-2 en pacientes con asma e intolerantes a la aspirina, debe hacerse en un ambiente de investigación.

2. En un modelo animal de parto prematuro des-

encadenado por lipopolisacárido, Gross et al¹³ demostraron un papel primordial de la COX-2 en el inicio del trabajo de parto prematuro de este modelo inflamatorio. Los autores pudieron separar el papel de la COX-1, que no pareció ser relevante. Sugieren en este trabajo que pudiese ser de utilidad el empleo de inhibidores selectivos COX-2 en la detención del trabajo de parto prematuro en humanos inducido por inflamación.

3. En un modelo animal se encontró que el celecoxib y la aspirina antagonizaban la propagación del virus de la estomatitis vesicular asociado a encefalitis tanto *in vivo* como *in vitro*.¹⁴ Se demostró que este efecto se logra a través del aumento en la producción del ácido nítrico.

Comentario

Estos últimos hallazgos abren líneas interesantes de utilidad potencial de estos medicamentos. Su aplicación en humanos debe confirmarse.

BIBLIOGRAFÍA

1. Blain H, Jouzeau JY, Blain A, Terlain B, Trechot P, Touchon J, Netter P, Jeandel C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs with selectivity for cyclooxygenase-2 in Alzheimer's disease. *Presse Med* 2000; 12; 29(5): 267-73.
2. Broe GA, Grayson DA, Creasey HM, Waite LM, Casey BJ, Bennett HP, Brooks WS, Halliday GM. Anti-inflammatory drugs protect against Alzheimer disease at low doses. *Arch Neurol* 2000; 57(11): 1586-91.
3. Halliday GM, Shepherd CE, McCann H, Reid WG, Grayson DA, Broe GA, Kril JJ. Effect of anti-inflammatory medications on neuropathological findings in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2000; 57(6):831-6.
4. Masferrer JL, Leahy KM, Koki AT, Zweifel BS, Settle SL, Woerner BM, Edwards DA, Flickinger AG, Moore RJ, Seibert K. Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 Inhibitors. *Cancer Res* 2000; 60(5): 1306-11.
5. Reddy BS, Rao CV. Colon cancer; a role for cyclooxygenase-2-specific nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs Aging* 2000; 16(5): 329-34.
6. Vernon SW. Participation in colorectal cancer screening: a review. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1406-22.
7. Jane PA, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 342(36): 1960-68.
8. Fosslie E. Biochemistry of cyclooxygenase (COX)-2 Inhibitors and molecular pathology of COX-2 in neoplasia. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2000; 37(5): 431-502.
9. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB, Wakabayashi N, Saunders B, Shen Y, Fujimura T, Su Lk, Levin B. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 Inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000; 342(26): 1946-52.
10. Grubbs CJ, Lubet RA, Koki AT, Leahy KM, Masferrer JL, Steele VE, Kellogg GJ, Hill DL, Seibert K. Celecoxib inhibits n-butyl-N-(4-Hydroxybutyl)-nitrosamine-induced urinary bladder cancers in male B6D2F1 mice and female Fischer-344 rats. *Cancer Res* 2000; (20): 5599-602.
11. Wilgus TA, Ross MS, Parrett ML, Obersyszyn TM. Topical application of a selective cyclooxygenase inhibitor suppresses uvb mediated cutaneous inflammation. *Prostaglandins other lipid mediat* 2000; 62(4): 367-84.
12. Dahlen B. Celecoxib in patients with asthma and aspirin intolerance. *NEJM* 2001; 344(2): 142-44.
13. Gross G, Imamura T, Vogt SK, Wozniak DF, Nelson DM, Sadovsky Y, Muglia LJ. Inhibition of cyclooxygenase-2 Prevents inflammation-mediated preterm labor in the mouse. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 278(6): R1415-23.
14. Chen N, Warnen JL, Reiss CS. NSAID treatment suppresses VSV Propagation in mouse CNS. *Virology* 2000; 276(1): 44-51.