

Revista Médica del Hospital General de México

Volumen
Volume 64

Suplemento
supplement 1

Julio-Septiembre
July-September 2001

Artículo:

Farmacología de los COXIB. Especificidad vs selectividad

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](#)



www.medigraphic.com



Farmacología de los COXIB. Especificidad vs selectividad

**Miguel Luján,* Enrique López y Martínez,* Rodolfo Guajardo,* José Luis Castañeda,*
Susana Tena,* Magalí Juárez,* Yamanqui Ibáñez***

La oxidación del ácido araquidónico conduce a la prostaglandina PGG₂ y la reducción subsecuente a la PGH₂ que a su vez es transformado a prostanoides primarios: PGE₂, PGF₂α, PGD₂, PGI₂ y TXA₂ por mecanismos no enzimáticos y enzimáticos. La ciclooxigenasa es la enzima que cataliza los primeros pasos en la síntesis de prostaglandinas, es la enzima limitante en la formación de las prostaglandinas. La comprensión del funcionamiento de las prostaglandinas, ha permitido entender el papel de las ciclooxigenasas, sus influencias en condiciones fisiológicas y fisiopatológicas y los logros de la tendencia terapéutica actual inhibiéndolas y modificando así lo normal y lo patológico.¹

Las prostaglandinas son sustancias ubicuas detectables en casi cualquier tejido o líquido corporal y productoras de un amplio espectro de efectos biológicos, cuya producción responde a diversos estímulos. Producen dilatación de los capilares, aumentan la permeabilidad vascular y sensibilizan los nociceptores periféricos. Mediante tales cambios, las prostaglandinas son responsables de los signos cardinales de la inflamación: rubor y calor, tumor y dolor. En el proceso inflamatorio crónico, inducen la neoformación de los vasos característica del tejido granulomatoso.²

Además de participar en el proceso inflamatorio, lo hacen en varios procesos fisiológicos. Así, se producen en el estómago para proteger la mucosa gástrica a través de la disminución de la secreción de ácido clorhídrico y aumentando la producción de moco y participan también en la regulación del flujo sanguíneo renal y en el balance hidroelectrolítico. Los tromboxanos y la prostaciclina son fundamentales para la regulación de las plaquetas.³

Las prostaglandinas se producen a partir de los fosfolípidos de las membranas celulares mediante una serie de transformaciones mediadas por varias enzimas. La cascada de cambios se inicia con la liberación enzimática del ácido araquidónico de la membrana celular por medio de la fosfolipasa A, seguida de la conversión de dicho ácido, con la intervención de la enzima prostaglandina sintetasa o ciclooxigenasa (COX), a un precursor inestable común a las prostaglandinas. Finalmente, el precursor se convierte a varios tipos de prostaglandinas, prostaciclina o tromboxanos, dependiendo de las sintetasas celulares específicas.

El descubrimiento de que los antiinflamatorios no esteroides (AINE) inhiben la síntesis de prostaglandinas como consecuencia de su acción inhibitoria sobre COX y al conocerse la intervención de las prostaglandinas en diversos procesos fisiológicos, abrieron el camino para definir que tanto los efectos terapéuticos como los adversos de esos fármacos están relacionados con los mecanismos primarios. Es decir, los AINE actúan como antiinflamatorios al inhibir la síntesis de prostaglandinas inflamatorias aunque debe reconocerse que tal inhibición ocurre también en áreas de importancia fisiológica como son la citoprotección gástrica, el flujo renal y el funcionamiento plaquetario, entre otras.³

LAS CICLOOXIGENASAS

Luego de la identificación de COX, ocurrió la identificación de dos isoformas: COX-1 y COX-2. La primera –COX-1– es una enzima constitutiva mediadora de eventos fisiológicos tales como la protección gástrica, la agregación plaquetaria y la manutención del flujo renal adecuado. Por su parte, COX-2 es una isoforma inducible que se expresa como respuesta al daño tisular, a la inflamación o a un estado de crecimiento tisular anormal. Aunque esto no es absoluto,

* Unidad de Farmacología Clínica, Hospital Español de México. Facultad de Medicina UNAM.

puesto que COX-2 se expresa constitutivamente en el cerebro y posiblemente participe en actividades centrales como la conectividad de las neuronas, el aprendizaje y la memoria; también se expresa en los riñones donde participa, entre otros mecanismos, en el mantenimiento del flujo sanguíneo y el equilibrio sodio/agua; y más aun, en las células de los islotes pancreáticos, la ovulación y en la implantación del óvulo, así como en la cicatrización de las úlceras de la mucosa y en la tolerancia intestinal a algunos antígenos alimentarios; recientemente se han añadido evidencias de relación con el cáncer de colon y recto. En resumen, a COX-2 se le han demostrado además de cualidades proinflamatorias, otras de las que hay todavía mucho por aprender.^{4,4a}

Se hacen a continuación algunos comentarios a propósito de algunas de las funciones no relacionadas con el proceso inflamatorio.⁵

En relación con la localización tisular renal de las prostaglandinas, juegan un papel central en el mantenimiento del flujo sanguíneo renal y en ello influyen desde luego las enzimas participantes en su síntesis: COX-1 y COX-2 influyen así en el funcionamiento renal. Las implicaciones de estas observaciones en relación con el uso clínico de COXIB que inhiben selectivamente las ciclooxigenasas son benéficas en el caso celecoxib porque al inhibir COX-2 de manera específica y COX-1 en mínima proporción, los efectos adversos parecen compensarse. Sin embargo, mientras el papel protector de COX-1 es bien conocido, queda por determinarse la posible influencia que tuviera la reducción de COX-2 consecuente con la inhibición por esos nuevos medios terapéuticos.

En el sistema nervioso central, además del efecto antipirético de los COXIB, se ha observado que el RNA mensajero se expresa constitutivamente en neuronas excitatorias en la corteza y en el hipocampo y que su expresión es inducida por la actividad sináptica: esta última influye en la conectividad de las neuronas, en el desarrollo del sistema nervioso central, en el aprendizaje y en la memoria. Es posible, entonces, que la presencia de COX-2 en el tejido nervioso participe en esas actividades y de hecho existen evidencias de que su inhibición pudiera tener algún efecto benéfico como se discute en la sección preparada por Mario H Cardiel para este suplemento, en donde también se incluye la influencia de la acción de los AINE y COXIB en la reducción del riesgo relativo de aparición y crecimiento de tumores gastrointestinales, en particular el cáncer colorrectal. Aun cuando hay otras localizaciones tisulares para las ciclooxigenasas, no es la intención de esta publi-

cación revisar exhaustivamente este aspecto y se menciona a continuación lo relacionado con el tubo digestivo por ser de interés primordial.

Se sabe que el daño en la mucosa gastrointestinal de los AINE disponibles hasta antes de los COXIB inhibidores específicos de COX-2 se produce por medio de un efecto local de irritación y primordialmente por la inhibición de la COX-1 que interviene en la síntesis de prostaglandinas protectoras de la mucosa (COX-2 no se expresa en las células de la mucosa gástrica).⁵ Este conocimiento reciente hizo nacer la hipótesis de que de haber fármacos con propiedades antiinflamatorias y analgésicas debido a su mecanismo inhibitor de la enzima que participa en la síntesis de prostaglandinas proinflamatorias (COX-2) y que por otra parte no inhibieran de modo importante a COX-1 que por sus propiedades arriba anotadas tendría efecto protector sobre la mucosa gástrica, se dispondría de un medicamento sin los riesgos que incluso fueron clasificados como el precio a pagar por los beneficios logrados con los AINE. Así se inició la nueva corriente de investigación en esta área terapéutica: el desarrollo de inhibidores selectivos y aun específicos de COX-2 que luego fueran clasificados por la OMS dentro de la clase terapéutica denominada COXIB (clase M01AH con los dígitos finales 01 para celecoxib y 02 para rofexoxib, dado el orden de aceptación por las autoridades sanitarias).⁶

FARMACOLOGÍA

Aunque el desarrollo de AINE viene de muchos años atrás, se inicia ahora una nueva etapa en su investigación y desarrollo a raíz del mejor conocimiento del proceso de la inflamación tanto a nivel experimental como clínico.

Celecoxib es un inhibidor de la ciclooxigenasa que posee especificidad para COX-2 (375 veces más) que para COX-1. En modelos animales se ha demostrado su capacidad como antiinflamatorio, analgésico y antipirético, siendo tan eficiente en estas condiciones como los AINE convencionales; y esto ha sido confirmado igualmente en la clínica. Por su parte, hay una diferencia importante y demostrada en el menor daño gastrointestinal, hecho que también ha sido confirmado en la clínica comprendido estudios con tamaño de población significativa. Además, no ejerce influencia adversa sobre la función plaquetaria ni experimental ni clínica en humanos ni influye en forma cualitativa y cuantitativamente importante en la función renal. Se une a las proteínas casi en su totalidad (97.4%) y tiene una amplia distribución tisular y

se metaboliza de manera importante por la vía del citocromo P450 2C9 en el hígado, originando fundamentalmente tres metabolitos (un alcohol primario, el correspondiente ácido carboxílico y su conjugado glucurónido), inactivos tanto para COX1 como para COX-2. La vida media de celecoxib es en promedio de 11.2 horas (posadministración de 200 mg por vía oral) y la depuración plasmática aparente es de 27.7%. Celecoxib se elimina principalmente a través de metabolismo hepático recuperándose menos del 3% del fármaco, sin cambios, en la orina o en las heces. La constancia en su comportamiento farmacológico permite que no se requieran ajustes en la dosis en las diferentes poblaciones.^{7, 8}

Para cerrar esta breve descripción, es pertinente dedicar unas palabras aclaratorias al concepto de selectividad y especificidad que se enuncia en el texto. Lexicológicamente, selectivo es lo que implica selección y este último vocablo significa la acción y efecto de elegir a una persona o cosa entre otras, como separándola de ellas y prefiriéndola; por su parte, específico es lo que distingue una especie de otra y la acción de especificar es fijar o determinar de modo preciso.

En el caso de la inhibición enzimática selectiva de COX en los términos de inflamación y antiinflamatorios, ésta se hace para ambas isoformas aunque el tamaño del efecto inhibitorio sea mayor para COX-2 que para COX-1. En el caso de las moléculas lineales de AINE, pudiera haber cierta selectividad hacia las enzimas, pero esa naturaleza lineal hace que la selección sea relativa; en contraste, para el caso de la molécula de celecoxib que no es lineal sino que comprende una cadena lateral que le impide adap-

tarse, con fines inhibitorios, a la molécula de COX-1 porque no posee el bolsillo lateral hidrofílico al que se adaptaría el componente molecular lateral. Por su parte, celecoxib sí se acopla al bolsillo lateral presente sólo en COX-2 y ejerce así su efecto inhibitorio selectivo pero específico; en otras palabras, encuentra una estructura a la que se fija de modo preciso, **específico**, en contraste con la imposibilidad de que esto ocurra con las moléculas lineales de los AINE convencionales.^{6,7} Por eso, los COXIB pueden ser selectivos y algo más: específicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature* 1971; 231: 232-5.
2. Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenases 1 and 2. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1988; 38: 97-120.
3. Feldman M, McMahon AT. Do cyclooxygenase-2 inhibitors provide benefits similar to those of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs, with less gastrointestinal toxicity? *Ann Intern Med* 2000; 132: 134-43.
4. Needleman P, Isakson PC. The discovery and function of COX-2. *J Rheumatol* 1997 Suppl; 49: 6-8.
- 4a. Marnett L, Kalutkar AS. Cyclooxygenase-2 inhibitors: discovery, selectivity and the future. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 465-9.
5. Lipsky PE, Brooks P, Crofford LJ, Dubois R et al. Unresolved issues in the role of cyclooxygenase-2 in normal physiologic process and disease. *Arch Intern Med* 2000; 160: 913-20.
6. Vane JR, Warner TD. Nomenclature for COX-2 inhibitors. *Lancet* 2000; 356: 1373-4.
7. Lichtenstein DR, Wolf M. COX-2 selective NSAIDs: New and improved? *JAMA* 2000; 284:1297-9.
8. Alarcón Ginori A, Barreda R. Celecoxib vs Naproxeno, eficacia y tolerabilidad en osteoartritis. Estudio multicéntrico, comparativo, doble ciego aleatorizado. *Rev Mex Reumat* 2000; 15: 95-105.