



<https://doi.org/10.24245/mim.v40i1.8568>

Antiinflamatorios no esteroideos: Dr. Jekyll y Sr. Hyde

Non-steroidal anti-inflammatory drugs: Dr. Jekyll and Mr. Hyde.

Ulises Mercado

Resumen

La aspirina y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) han mostrado eficacia en el tratamiento del dolor, la fiebre y la inflamación al inhibir la síntesis de prostaglandinas. Sin embargo, estos agentes tienen una carga sustancial de efectos colaterales. Como resultado de la búsqueda de una mejor aspirina se descubrió la ciclooxigenasa-2 (COX)-2 y se sintetizaron antagonistas específicos de COX-2 o coxibs. Se mantuvieron los beneficios antiinflamatorios, ocurrieron úlceras gástricas y la disminución en la producción de prostaciclina vascular (antitrombótico) sin un cambio en las concentraciones de tromboxanos (protrombóticos) ocasionó hipertensión y trombosis y el retiro de algunos coxibs.

PALABRAS CLAVE: Aspirina; prostaglandinas; ciclooxigenasa-2; coxibs.

Abstract

Aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have been shown to be effective in treating pain, fever, and inflammation by inhibiting prostaglandin synthesis. However, these agents have a substantial burden of side effects. As a result of the search for a better aspirin, cyclooxygenase-2 (COX-2) was discovered and specific COX-2 antagonists or coxibs were synthesized. Anti-inflammatory benefits were maintained, gastric ulcers occurred, and decreased vascular prostacyclin production (antithrombotic) without a change in thromboxane levels (prothrombotic) caused hypertension and thrombosis and withdrawal of some coxibs.

KEYWORDS: Aspirin; Prostaglandin; Cyclooxygenase-2; Coxibs.

Investigador C, ISESALUD.

Recibido: 30 de enero 2023

Aceptado: 22 de febrero 2023

Correspondencia

Ulises Mercado
Abimer2013@gmail.com

Este artículo debe citarse como:
Mercado U. Antiinflamatorios no esteroideos: Dr. Jekyll y Sr. Hyde. Med Int Méx 2024; 40 (1): 53-58.

ANTECEDENTES

En la novela *El extraño caso del doctor Jekyll y el señor Hyde* (RL Stevenson 1886) el Dr. Jekyll crea una bebida que disocia la identidad de las personas con características opuestas entre sí. Cuando Jekyll toma esta bebida, surge el malvado Mr. Hyde. Este personaje aparece en los filmes y cómics como un gigante, pero realmente no lo es, su maldad es solamente una pequeña parte de Jekyll. La aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), que incluyen a los inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2) o coxibs, juegan un papel fundamental en el alivio del dolor e inflamación, pero tienen dos caras.

En 1971 Vane¹ describió la inhibición de la síntesis de prostaglandinas como un mecanismo de acción de los fármacos como la aspirina. Las prostaglandinas, prostanoides, eicosanoides (20 carbonos) o autacoides (hormonas locales) con acción autocrina y paracrina se forman del ácido araquidónico por la ciclooxigenasa (COX). Actualmente se sabe que hay dos productos de genes distintos pero relacionados que tienen actividad COX. El gen COX-1 se expresa constitutivamente en la mayor parte de los tejidos, mientras COX-2 es inducible por inflamación, citocinas y lipopolisacáridos. La enzima COX-2 también se expresa en placas de ateromas y en neoplasias, lo que sugiere la posibilidad de que la inhibición de COX-2 podría beneficiar el tratamiento o prevención de la arterioesclerosis y algunos tipos de cáncer.

Las prostaglandinas de COX-1 mantienen la integridad de la mucosa gástrica, el tromboxano A₂ causa agregación irreversible de plaquetas, vasoconstricción y proliferación del músculo liso, mientras la prostaciclina es la principal fuente de COX-2, predomina en el endotelio, inhibe la agregación de plaquetas, es vasodilatador e inhibe la proliferación del músculo liso. Los AINEs inhiben ambas COX-1 y COX-2, isoenzi-

mas implicadas en la síntesis de prostaglandinas. Los inhibidores de COX-2 disminuyen la prostaciclina vascular y pueden afectar isoenzimas implicadas en el equilibrio entre prostanoides protrombóticos (TxA₂) y antitrombóticos (prostaciclina), desviando el equilibrio a un estado trombótico. La activación de COX conduce a la cascada metabólica de prostaglandinas. La PGH da origen a prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina (**Figura 1**). La evolución histórica² modificada de las prostaglandinas se observa en la **Figura 2**.

Las limitaciones del tratamiento con AINEs incluyen el riesgo de daño significativo de la mucosa gástrica (úlceras y sus complicaciones). Un estudio de 12 semanas de duración comparó el celecoxib (a dosis de 800 mg/día), placebo y naproxeno. La endoscopia mostró 23 úlceras gastrointestinales en pacientes que recibían celecoxib vs 36 úlceras gastrointestinales con naproxeno. Solo el 60% del total de pacientes terminó el estudio (**Figura 3**). Para reducir la toxicidad gastrointestinal de los AINEs tradicionales se planearon dos comparaciones en donde el blanco de tratamiento fue COX-2; celecoxib (CLASS) y rofecoxib o viox (VIGOR). El 20% de los pacientes recibieron aspirina en CLASS, pero no en VIGOR. Un análisis retrospectivo de la prueba CLASS comparó a los pacientes que tomaron celecoxib con ibuprofeno o diclofenaco y los que no recibieron aspirina vs los que sí la recibieron. Los resultados no mostraron aumento en la incidencia de complicaciones cardiovasculares. La discrepancia aún permanece incierta.³ La prueba VIGOR comparó rofecoxib con naproxeno en artritis reumatoide, pero no se permitió la administración de aspirina. Aunque las complicaciones cardiovasculares no fueron el punto final primario de la prueba, se hizo vigilancia de la prueba. Los resultados mostraron un aumento de infartos de miocardio (**Figura 4**). La explicación podría ser que el rofecoxib inhibe la síntesis inducida de COX-2 de la prostaciclina por el endotelio vascular, previniendo la vaso-

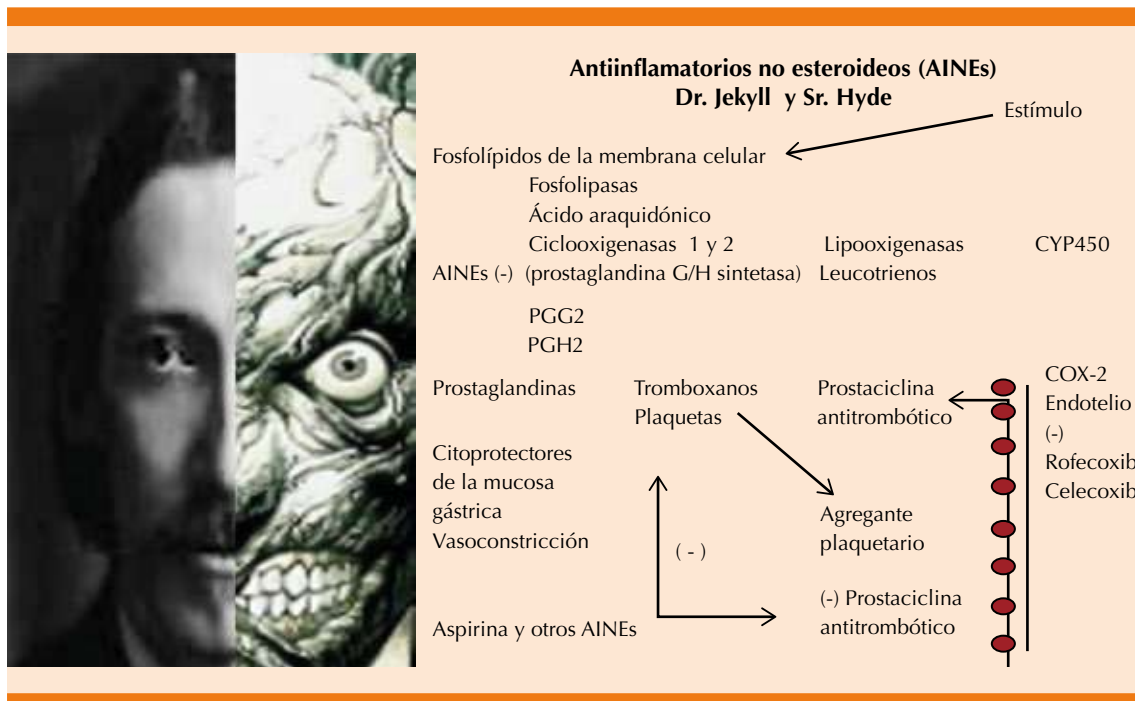


Figura 1. La aspirina y otros AINEs inhiben las isoformas de las enzimas COX-1 y COX-2. La COX-2 del endotelio vascular produce prostaciclina, un antitrombótico, mientras COX-1 genera TxA_2 , un agregante plaquetario. El rofecoxib y celecoxib inhiben la producción de prostaciclina vascular y puede afectar el equilibrio entre prostanoides protrombóticos y antitrombóticos desviando el equilibrio a un estado protrombótico.

dilatación y el antagonismo de la agregación plaquetaria.³

Los estudios epidemiológicos habían notado una reducción del 40-50% en la mortalidad de cáncer colorrectal en pacientes que tomaban continuamente aspirina y otros AINEs, lo que sugiere que estos fármacos pueden proporcionar un efecto quimiopreventivo. Los resultados de tres pruebas controladas proporcionaron más evidencia de los riesgos cardiovasculares de rofecoxib y celecoxib para la prevención de pólipos adenomatosos colorrectales y como analgésicos (valdecoxib-parecoxib) en poscirugía cardíaca.^{4,5} La prueba APPROVe duplicó el riesgo de eventos cardiovasculares mayores, como sucedió en el estudio VIGOR que se suspendió antes de los

planeados tres años. En septiembre de 2004 se retiró el rofecoxib. El estudio APC (*adenomas prevention with celecoxib*) efectuado con dosis bajas y altas comparadas con placebo se asoció con una razón de riesgo de 2.8 de eventos cardiovasculares. Una razón de riesgo mayor de 1 indica más riesgo en el grupo de intervención que en el grupo control. En la tercera prueba se administraron valdecoxib y parecoxib por un periodo corto; un grupo recibió solo placebo IV, otro grupo placebo IV seguido por valdecoxib oral y el otro grupo parecoxib IV y valdecoxib oral. Después de la cirugía todos recibieron dosis bajas de aspirina. Este estudio también se asoció con aumento en los eventos adversos cardiovasculares en los sujetos sometidos a cirugía de *bypass* coronaria. **Figura 5**

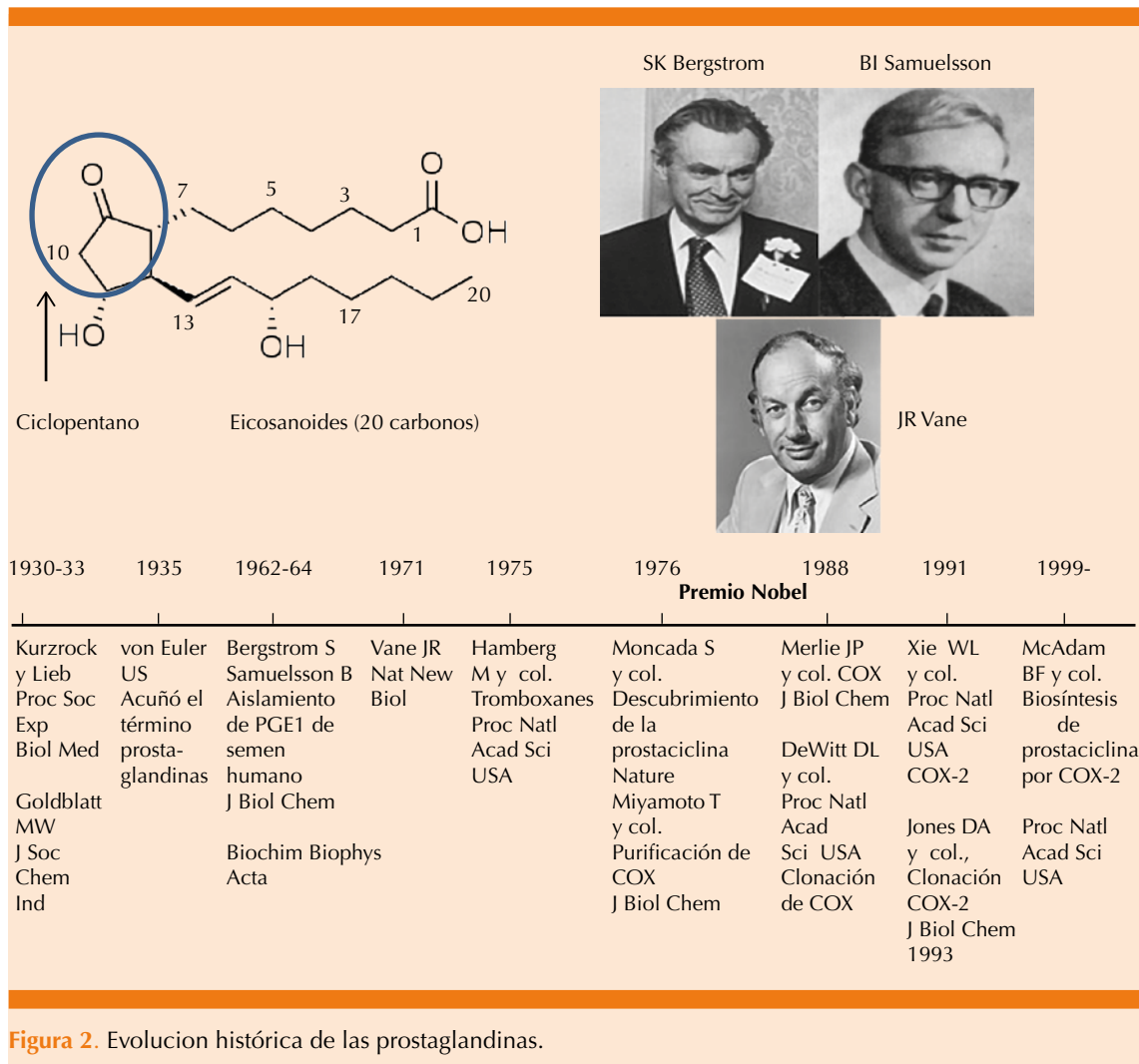


Figura 2. Evolucion histórica de las prostaglandinas.

Celecoxib	Endoscopia		Naproxeno
	Úlceras	Placebo	
100 mg/x2 d	n = 240	9	Úlceras 4/99 Úlceras 36/137
200 mg/x2 d	n = 234	6	
400 mg x2/d	n = 218	8	

Figura 3. Celecoxib en artritis reumatoide. Duración del estudio: 12 semanas. La endoscopia encontró úlceras gástricas con dosis bajas y altas con celecoxib. Fuente: Simon, et al. JAMA 1999.

CONCLUSIONES

La idea de introducir los coxibs fue reducir las complicaciones gastrointestinales de los AINEs tradicionales; sin embargo, se han publicado graves eventos adversos cardiovasculares con celecoxib, rofecoxib y valdecoxib. Los coxibs carecen de los efectos antiplaquetarios de la aspirina. Al inhibir la producción de prostaciclina (antiagregante plaquetario y vasodilatador) se altera el equilibrio de las defensas primarias del endotelio contra la agregación de plaquetas y pueden ocasionar hipertensión.⁶



<p>CLASS Celecoxib 800 mx2. vs ibuprofeno 2400/d, vs diclofenaco 150 mg/d</p>	<p>VIGOR Rofecoxib 50 mg/d vs naproxeno 500 mg/2</p>	<p>Rofecoxib ↓</p>	<p>FDA advierte: riesgo cardiovascular y EVC con los inhibidores COX-2 ↓</p>
<p>20% recibieron aspirina</p> <p>Silversein FE y col. JAMA 2000</p>	<p>No se permitió la administración de aspirina</p> <p>Bombardier C y col. NEJM 2000</p>	<p>Retiro 2004 FDA</p>	<p>Lenzer J BMJ 2005</p>

Figura 4. Complicaciones gastrointestinales, cardiovasculares y cerebrovasculares. El naproxeno y rofecoxib tienen mayor selectividad para COX-2. El reporte de CLASS solo incluyó los primeros 6 meses de tratamiento.

APPROVe Prevención de pólipos adenomatosos con VIOXX	APC Adenoma prevention with celecoxib	Cirugía cardiaca (Bypass de arteria coronaria)
<p>2000-2001</p> <p>2004</p> <p>Rofecoxib 25 mg/d: 1287; terminaron: 877, eventos trombóticos: 46</p> <p>Placebo: 1299, terminaron: 980, eventos trombóticos: 26</p> <p>RR 1.9 IC95% 1.19-3.1</p> <p>Bresalier RS y col. NEJM 2005</p>	<p>200 mg x2 400 mgx2 vs placebo</p> <p>7/769 placebo 16/685 200 mgx2 celecoxib Razón de momios 2.3 IC95% 0.9-5.5</p> <p>23/671 400 mgx2 celecoxib Hazard riesgo 3.4 IC95% 1.4-7.8</p> <p>Solomon SD y cols, NEJM 2005</p>	<p>555 parecoxib IV + valdecoxib 556 placebo IV + valdecoxib Los eventos cardiovasculares fueron más frecuentes en estos grupos 560 placebo IV</p> <p>Después de la cirugía recibieron dosis bajas de aspirina</p> <p>Nusmeier NA y col. NEJM 2005</p>

Figura 5. Tres pruebas controladas con placebo proporcionaron más evidencia de los riesgos cardiovasculares de inhibidores COX-2 (rofecoxib, celecoxib y valdecoxib) en la prevención de pólipos neoplásicos recurrentes y dolor en la cirugía cardiaca.

REFERENCIAS

1. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971; 231: 232-235. <https://doi.org/10.1038/newbio231232a0>.
2. Lee HJ, Cantú, SM, Peredo HA, Puyo AM, Donoso A. Prostanoides: un viaje a lo largo de su evolución histórica y aplicaciones clínicas. *Ciencia e Investigación* 2017; 67: 13-20.
3. Mengle-Gaw LJ, Schwartz BD. Cyclooxygenase-2 inhibitors: promise or peril? *Mediators Inflamm* 2002; 11: 275-286. doi: 10.1080/09629350290000041.
4. Psaty BM, Furberg CD. COX-2 inhibitors-lessons in drug safety. *NEJM* 2005; 352: 1133-35. doi: 10.1056/NEJMe058042.
5. Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Diardello FM, Ferrenbach S et al. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology* 1994; 107: 1183-1188. doi: 10.1016/0016-5085(94)90246-1.
6. Funk CD, FitzGerald GA. COX-2 inhibitors and cardiovascular risk. *J Cardiovascular Pharmacol* 2007; 5: 470-9. DOI: 10.1097/FJC.0b013e318157f72d.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.