

AINEs, más allá de la Cox-2

Los datos observacionales han llevado a la investigación de nuevos conocimientos acerca del mecanismo de acción de los AINEs. En este campo, respecto a la fisiopatología de la inflamación han sido descubiertas dos isoenzimas de la ciclooxigenasa (Cox), la Cox-1 y la Cox-2⁽¹⁾.

La Cox-1 se encuentra en la mayoría de los tejidos. Está involucrada en mantener la homeostasis celular y, especialmente, en la síntesis de prostaglandinas (PG) responsables de la producción del moco protector del tubo gastroduodenal⁽¹⁾.

La Cox-2 es indetectable en la mayoría de los tejidos en condiciones fisiológicas normales. Es inducida, principalmente en los sitios de inflamación, por acción de citoquinas y endotoxinas. Las PG producidas por la Cox-2 son importantes mediadoras de la inflamación y del dolor⁽¹⁾.

El descubrimiento de una Cox inducible, llamada Cox-2, distinta de

la forma constitutiva, llamada Cox-1; renueva el interés acerca de las drogas utilizadas en la terapia de la inflamación. La identificación de la Cox-2 induce a pensar en la hipótesis de que la inhibición selectiva de esta isoenzima podría reducir la inflamación, sin provocar daño a la mucosa gastroduodenal.

Observaciones recientes, sugieren que una de las formas de diferenciar los AINEs es de acuerdo a la selectividad con que pueden inhibir a las isoformas de Cox y consecuentemente variar en su perfil de tolerabilidad. De acuerdo a esta teoría, un AINE ideal sería aquel capaz de inhibir selectivamente a la Cox-2 y preservar la actividad de la enzima gastroprotectora Cox-1. El diclofenaco, es uno de los AINEs más potentes con menos efectos adversos gastrointestinales y que ha demostrado una inhibición predominante selectiva de la Cox-2⁽²⁻⁵⁾. Figura 1 y Tabla 1.

FISIOPATOLOGÍA DE LA INFLAMACIÓN

Rol de las prostaglandinas

Desde 1971, conocemos que el mecanismo de acción de los AINEs es la inhibición de la Cox con la consiguiente inhibición de la síntesis de PG proinflamatorias.

La inflamación es un proceso fisiológico del organismo en respuesta a una agresión tisular. La lesión celular provoca la liberación de los fosfolípidos (FL) de membrana que son transformados en ácido araquidónico (AA) por acción de la fosfolipasa A2. El AA es el sustrato de la Cox que provoca un aumento en la producción de PG (Figura 2). Las PG provocan vasodilatación, aumentando el flujo sanguíneo y la extravasación de líquido (exudado inflamatorio) hacia los tejidos dañados. Este mecanismo es responsable del calor, rubor, y tumefacción característicos de la inflamación aguda.

Además, las PG sensibilizan las terminales nerviosas a la acción de otros intermediarios, provocando la sensación de dolor. De otro lado, las PG participan en la protección de la mucosa gastrointestinal, inhiben la secreción ácida y aumentan la secreción de moco y bicarbonato, mantienen el flujo sanguíneo de la mucosa gastroduodenal y alteran su permeabilidad a los iones H⁺ (Figura 3).

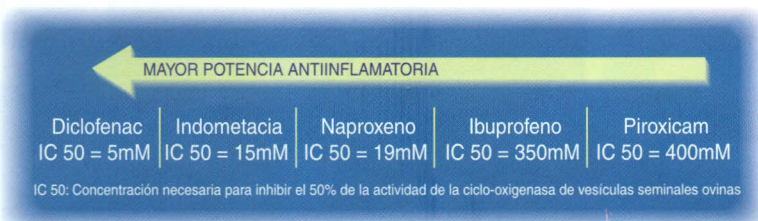


Figura 1. Potencia antiinflamatoria de los AINEs

La interacción celular neutrófilo/endotelio está mediada por la interacción de moléculas celulares de adhesión y las moléculas de activación/quimioatracción. Este nuevo aspecto de la fisiopatología de la inflamación es un nuevo blanco en su manejo farmacológico⁽²⁷⁾.

Formas de ciclooxigenasa

En 1990^(7,8), se identificó la Cox-2 inducible como una isoforma diferente de Cox y codificada por un gen diferente de la enzima constitucional Cox-1.

La Cox-1 produce PG que a nivel del endotelio son anti-trombogénicas y a nivel de la mucosa gastroduodenal y del riñón son protectoras de su normal funcionamiento⁽⁹⁾.

La Cox-2, segunda isoforma, es inducida por estímulos proinflamatorios y es la enzima responsable de la síntesis de PG durante el daño tisular⁽¹⁾. Esta enzima se halla en los monocitos y macrófagos, sinoviocitos, condrocitos articulares, fibroblastos, células endoteliales, osteoblastos, células mesangiales renales, células epiteliales de la tráquea y en el folículo ovárico en la fase preovulatoria.

Riesgo de complicaciones gastrointestinales (G.I.)

| | Lancet 1994 ² García & col. | Lancet 1994 ³ Langman & col. | Lancet 1994 ⁶ Smith & col. | BMJ ⁵ 1986-CSM | Gastroenterology ⁴ 1993 Henry & col. |
|--------------|---|--|--|--|--|
| | n: 1457 casos n: 10,000 control | n: 1444 casos n: 2115 control | Riesgos estimados cada 10,000 prescripciones | Reacciones G.I. por millón de prescripciones | n: 644 casos n: 1268 control |
| | Odds Ratio (IC 95%) | Odds Ratio (IC 95%) | Riesgo relativo a control | | Odds Ratio (IC 95%) |
| Piroxicam | 18,0 (8,2-39,6) | 13,7 (7,1-26,3) | 10,9 | 58,7 | 4,8 (2,6-8,7) |
| Ketoprofeno | 5,4 (2,6-11,3) | 23,7 (7,6-74,2) | * | 33,2 | 3,6 (2,0-6,6) |
| Indometacina | 6,3 (3,3-12,2) | 11,3 (6,3-20,3) | 7,8 | * | 2,5 (1,5-8,7) |
| Naproxeno | 3,1 (1,7-5,9) | 9,1 (5,5-15,1) | 5,1 | 32,8 | 2,8 (1,8-4,3) |
| Diclofenac | 3,9 (2,3-6,5) | 4,2 (2,6-6,8) | 3,2 | 20,9 | 1,7 (1,1-2,5) |
| Ibuprofeno | 2,9 (1,7-5,0) | 2,0 (1,4-2,8) | 2,0 | 6,6 | 0,7 (0,4-2,4) |

Tabla 1. Tolerancia gastrointestinal de los principales AINEs

La secuencia de aminoácidos codificada por el ADN muestra un 60% de homología entre la secuencia de la Cox-1 y la Cox-2. El peso molecular y los sitios de unión al AA y a los AINEs son similares en ambas enzimas. No obstante la localización de la Cox-1 y Cox-2 es diferente, de modo que es posible demostrar si la acción específica de drogas que inhiben selectivamente a la Cox-2 son menos perjudiciales para el estómago⁽⁹⁾.

El descubrimiento de la isoforma inducible Cox-2 permite interpretar el perfil de ciertas drogas como diclofenaco, que cuentan con mayor potencia antiinflamatoria y menos efectos colaterales gastrointestinales.

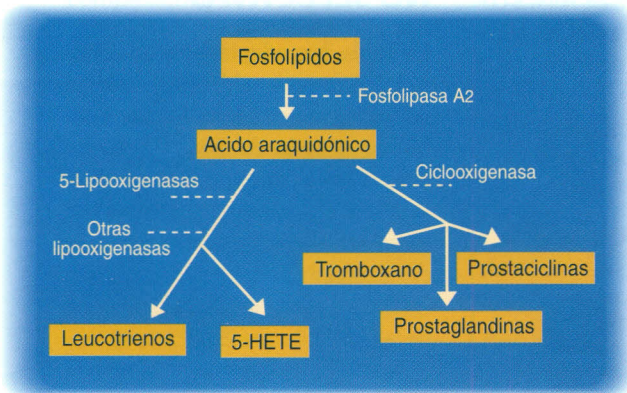


Figura 2. Cascada del ácido araquidónico

La Cox-2 es inducida por las citoquinas proinflamatorias, interleuquina-1 (IL-1), factor de necrosis tumoral (TNF a) y factor de crecimiento celular (TGF b).

A nivel pulmonar, se ha observado que la expresión de Cox-2 se correlaciona con la liberación de PG, lo cual implica que podría cumplir un rol en las enfermedades respiratorias de origen inflamatorio como el asma⁽¹⁰⁾. También se ha observado que en los ovarios, la hormona luteinizante estimula la actividad de la Cox-2 por lo que podría estar involucrada en la inducción de la ovulación⁽¹¹⁾. Además, al comienzo del trabajo de parto se presenta un aumento de aproximadamente 100 veces de Cox-2 en relación a Cox-1⁽¹²⁾.

Parecería que la Cox-2 tiene cierto rol en el crecimiento de tumores intestinales, dado que se ha observado una regulación de la expresión del gen de la Cox-2 en adenomas y carcinomas colorrectales humanos⁽¹³⁾ y algunos datos epidemiológicos han demostrado una reducción significativa de la mortalidad en personas tratadas con AINEs⁽¹⁴⁻¹⁷⁾.

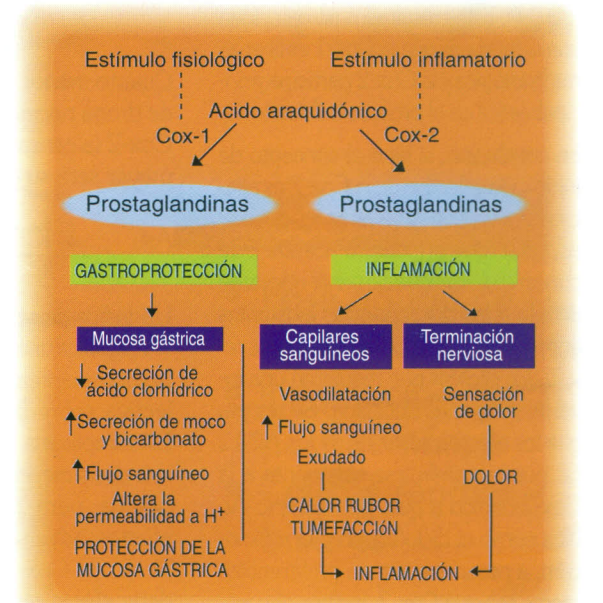


Figura 3. Prostaglandinas, gastroprotección e inflamación

CONCEPTO COX: Un tema aún no resuelto

No es posible excluir que la Cox-1 juegue un rol en el proceso de la inflamación y es necesario investigar más a fondo la relevancia fisiológica de la Cox-2 en los tejidos normales. Se ha observado que la Cox-1 participa en la síntesis de PG en los macrófagos (células inflamatorias) de ratas⁽²⁰⁾. Esto significaría que la isoforma mencionada también estaría involucrada en los procesos inflamatorios y no exclusivamente en la regulación de la homeostasis celular.

Por otro lado, se ha descrito la presencia de una cierta cantidad de Cox-2 en la mucosa gástrica de la rata⁽²¹⁾ y humana⁽²²⁾ así como en el riñón de la rata⁽²³⁾. Además, la expresión de la Cox-2 en la mácula densa de la rata está regulada positivamente en respuesta a la restricción de sodio; lo cual sugiere que esta isoforma también cumple una función reguladora en el riñón.

Estudios experimentales en animales, han mostrado que ratones carentes de genes para Cox-1 (hipotéticamente gastroprotectora) no desarrollaron úlceras gástricas y tuvieron una respuesta inflamatoria alterada⁽²⁴⁾. Asimismo, ratones carentes de genes para Cox-2 (hipotéticamente proinflamatoria) presentaron una respuesta inflamatoria normal^(25,26). Estos resultados no coinciden con la teoría de que la Cox-1 es la enzima fisiológica y la Cox-2 participa principalmente en el proceso inflamatorio.

En conclusión, si bien el concepto de inhibición selectiva de la Cox-2 es altamente atractivo para la práctica clínica, sería muy prematuro aceptar este concepto como clínicamente relevante debido a las discrepancias existentes entre los datos experimentales y los resultados clínicos que requieren una investigación más detallada. Se acepta que los efectos adversos de los AINEs no pueden atribuirse solamente a la Cox-2 debido a que, por ejemplo AINEs como el diclofenaco y el meloxicam, a pesar que actúan preferencialmente sobre la Cox-2, incluso nimesulida –el único AINE de acción selectiva

sobre Cox-2– tienen efectos adversos y el fabricante advierte claramente que debe haber especial precaución en pacientes con historia de enfermedad acidopéptica, y que están contraindicados frente a la úlcera péptica activa⁽²⁸⁾.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS AINEs

El Índice de Selectividad Cox

Se ha desarrollado distintos modelos experimentales *in vitro* para determinar la acción inhibitoria selectiva de los AINEs contra la Cox-1 y la Cox-2: Los cultivos de células endoteliales de aorta bovina, por ejemplo, sirven como fuente de enzima Cox-1 y los de macrófagos J774.2 (que tienen escasa cantidad de Cox-1) sirven para determinar la actividad antiCox-2⁽¹⁸⁾. Se mide la actividad de los AINEs conocidos sobre una y otra enzima, comparando la liberación de PG en cada cultivo. Así se ha determinado un índice de selectividad según la concentración necesaria de cada droga para inhibir una u otra isoenzima.

El índice de selectividad surge de la siguiente ecuación: la concentración de droga necesaria para inhibir el 50% de actividad de la Cox-2 (IC 50 Cox-2) dividido por la IC 50 de la Cox-1.

$$\frac{IC\ 50\ Cox-2}{IC\ 50\ Cox-1}$$

Cuanto menor sea la concentración de droga necesaria para inhibir a la Cox-2 (alcanzar efecto terapéutico) mayor será su acción selectiva.

$$\text{Así: } \frac{\downarrow IC\ 50\ Cox-2}{IC\ 50\ Cox-1} < 1$$

Un índice de selectividad < 1 significa una actividad predominantemente selectiva sobre la Cox-2. Esto implicaría que, con una dosis menor a la necesaria para provocar efectos adversos (inhibición de Cox-1) se obtiene efecto terapéutico (inhibición de Cox-2). Por

| Droga | Cox-1 | Cox-2 | Cox-2/Cox-1 |
|----------------|----------------|-------------|-------------|
| • Piroxicam | 0,0005 ± 0,002 | 0,3 ± 0,7 | 600 |
| • Sulindac | 0,4 ± 0,28 | 40 ± 23,3 | 100 |
| • Indometacina | 0,01 ± 0,001 | 0,6 ± 0,08 | 60 |
| • Aspirina | 0,3 ± 0,2 | 50 ± 10 | 166 |
| • Diclofenaco | 0,5 ± 0,21 | 0,35 ± 0,15 | 0,70 |
| • Meloxicam | 0,6 ± 0,132 | 0,2 ± 0,06 | 0,33 |

Tabla 3. Índice de selectividad de AINEs

tanto, el grupo de drogas no selectivas tendrían un índice Cox-2/Cox-1 > 1 y aquellas con selectividad Cox-2 tienen un índice < 1. Basado en esta hipótesis, los compuestos con un índice de selectividad < 1 deberían tener menos efectos secundarios y menor irritación gastrointestinal.

DROGAS SELECTIVAS Y NO SELECTIVAS

La Tabla 3 es adaptada de un editorial de Lancet⁽¹⁾ publicado por Hayllar en agosto de 1995. De estos datos, se desprende claramente que drogas tales como piroxicam, aspirina, sulindac e indometacina no son inhibidores selectivos de la Cox-2; es decir son inhibidores predominantemente más potentes de la Cox-1 que de la Cox-2, lo que explicaría su tendencia a provocar mayor riesgo de daño gastrointestinal.

El diclofenaco, que tiene un índice de selectividad menor a 1, es decir, con acción predominantemente selectiva sobre la Cox-2 ha demostrado menor riesgo de reacciones adversas gastrointestinales a través de diferentes ensayos en la práctica clínica⁽²⁻⁵⁾.

| | | |
|--|--------------|---------------------------|
| • Piroxicam | - Odds Ratio | 18,0 (IC 95%: 8,2 - 39,6) |
| • Indometacina (dosis mayores a 75 mg) | - Odds Ratio | 14,4 (IC 95%: 5,7 - 36,4) |
| • Ibuprofeno (dosis mayores a 1500 mg) | - Odds Ratio | 6,5 (IC 95%: 2,6 - 16,4) |
| • Ketoprofeno | - Odds Ratio | 5,4 (IC 95%: 2,6 - 11,3) |

Fármacos considerados como no selectivos de Cox-2 comparados con

| | | |
|--|--------------|-------------------------|
| • Diclofenaco (dosis mayores a 100 mg) | - Odds Ratio | 3,4 (IC 95%: 1,4 - 8,5) |
|--|--------------|-------------------------|

Fármaco considerado predominante selectivo de Cox-2

Tabla 4. Diclofenaco y AINEs no selectivos

Con estos datos, resulta atrayente sugerir que, al menos en parte, las acciones antiinflamatorias del diclofenaco y sus similares se deben a la inhibición de la Cox-2, mientras que los efectos indeseables se deben a la inhibición de la enzima constitutiva (Cox-1). Según los datos publicados en diferentes ensayos experimentales el tenidap, el tenoxicam e incluso el ibuprofeno tampoco parece ser inhibidores selectivos de la Cox-2, al igual que aspirina, piroxicam, sulindac e indometacina⁽⁹⁾.

No es cierto que el meloxicam tenga sólo acción selectiva sobre la Cox-2, en forma similar al diclofenaco, inhibe preferencialmente a la Cox-2, pero en menor proporción también inhibe a la Cox-1 por lo cual deja de ser completamente inocuo⁽²⁹⁾.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hayllar J, et al. NSAIDs, Cox-2 inhibitors, and the gut. *Lancet* 1995; 346: 521-522.
- García LA, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation with NSAIDs. *Lancet* 1994; 343: 769-72.
- Langman, et al. Risk of bleeding peptic ulcer associated with individual NSAIDs. *Lancet* 1994; 343: 1075-8.
- Henry D, et al. Variability in the risk of major gastrointestinal complications from nonaspirin NSAIDs. *Gastroenterology* 1993; 105: 1078-88.
- CSM Update. NSAIDs and serious gastrointestinal adverse reactions. *BMJ* 1986; 292: 1190-1.
- Smith CC et al. NSAIDs and gut toxicity. *Lancet* 1994; 344: 56-57.
- Xie W, et al. Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc Nat Acad Sci USA* 1991; 88: 2692-6.
- Sirois J, et al. Purification and characterization of a novel, distinct isoform of prostaglandin endoperoxide synthase induced by hCG in granulosa cells of rat preovulatory follicles. *J Biol Chem* 1992; 267: 6382-88.
- Battistini B, et al. Advances in prostaglandin research. 9th Int. Conference on Prostaglandins and Related compounds, Florence, June 1994; 12th Int Cong of Pharmacology, Montreal, July 1994. *DN & P* 1994; 501-12.
- Mitchell JA, et al. Induction of Cox-2 by cytokines in human epithelial cells: regulation by dexamethasone. *Br J Pharmacol* 1994a; 113: 1008-14.
- Sirois J, et al. Characterization and hormonal regulation of the promoter of the rat prostaglandin endoperoxide synthase 2 gene. *J Biol Chem* 1993; 268: 7384-5.
- Slater D, et al. Expression of Cox1 and 2 in human fetal at term. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 77-82.
- Eberhardt CE, C et al. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and carcinomas. *Gastroenterology* 1994; 107: 1183-8.
- Logan RF, et al. Effect of aspirin and NSAIDs on colorectal adenomas: case-control study. *BMJ* 1993; 307: 285-9.
- Rosenberg L. A hypothesis: NSAIDs reduce the incidence of large-bowel cancer. *J Nat Cancer Ins* 1991; 83: 355-8.
- Suh O, et al. Aspirin use, cancer, and polyps of the large bowel. *Cancer* 1993; 72: 1171-7.
- Thun MJ, et al. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med* 1991; 325: 1593-1596.
- Mitchell JA, et al. Selectivity of NSAIDs as inhibitors of constitutive and inducible Cox. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 90: 11693-7.
- Bennett A, et al. NSAIDs, Cox-2 inhibitors, and the gut. *Lancet* 1995; 346: 1105-1106.
- Wilborn J, et al. Expression and role of Cox isoforms in alveolar and peritoneal macrophages. *Am J Physiol* 1995; 268: L294-L301.
- Iseki S. Immunocytochemical localization of Cox-1 and Cox-2 in the rat stomach. *Histochem J* 1995; 27: 323-8.
- O'Neill DP et al. Expression of mRNA for Cox-1 and Cox-2 in human tissues. *FEBS Lett* 1993; 330: 156-160.
- Harris RC, et al. Cox-2 is associated with the macula densa of rat kidney and increase with salt restriction. *J Clin Invest* 1994; 94: 2504-10.
- Langenbach R. Prostaglandin synthase 1 gene disruption in mice reduces arachidonic acid-induced inflammation and indomethacin-induced gastric ulceration. *Cell* 1995; 83: 483-92.
- Morham SG, et al. Prostaglandin synthase-2 gene disruption causes severe renal pathology in the mouse. *Cell* 1995; 83: 473-82.
- Dinchuk JE, et al. Renal abnormalities and inflammatory response in mice lacking Cox II. *Nature* 1995; 378: 406-9.
- Allbelda S. Adhesion molecular and inflammatory injury. *The FASEB Journal* 1994; 8: 504-12.
- Brune Kay. Cox-2 Selective NSAIDs: Claims, hopes and reality. *Rheumatology* 1997; 11(1): 3-4.
- Engelhardt G, et al. Meloxicam: Influence on arachidonic acid metabolism. *Biochem Pharm* 1996; 51: 21-25.

Versatilidad de un líder:

Ampolla para uso intramuscular o infusión endovenosa

Diclofenaco sódico [®]
Voltaren 75

EN INFUSIÓN IV

- Prevención y tratamiento del dolor postoperatorio

Presentaciones:

Ampollas 75 mg/3 mL.
Caja por 3 y 25 ampollas.



USO IM

- Fase aguda de los procesos reumáticos
- Inflamación dolorosa postraumática
- Cólicos renales y biliares

Para mayor información ver pág. 22-23 y/o dirigirse a la Dirección Médica.

Novartis es el resultado de la fusión de Sandoz y Ciba

 **NOVARTIS**