

Inhibidores de los leucotrienos: los nuevos antiinflamatorios en el tratamiento de la artrosis

L. Arbolea

Hospital de Cabueñes. Gijón. Asturias. España.

El control del dolor y la inflamación es el objetivo fundamental del tratamiento de la artrosis. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son la herramienta principal hasta el momento¹, aunque su utilización a largo plazo ha estado limitada siempre por sus efectos adversos. Recientemente, hemos asistido al desarrollo de una nueva clase de AINE, los inhibidores selectivos de la COX 2 (coxib), cuyo perfil de seguridad gastrointestinal es superior al de los AINE no selectivos, lo que permite la utilización de dosis plenas del fármaco y durante períodos prolongados, acciones que han demostrado un incremento de la satisfacción con el tratamiento tanto de médicos como de pacientes, en estudios realizados en la práctica clínica cotidiana². Sin embargo, la eficacia y, sobre todo, la seguridad extradigestiva, no han mejorado con la inhibición selectiva de COX 2, lo que ha propiciado la investigación de nuevas dianas terapéuticas que nos permitan disponer a corto plazo de fármacos más seguros en todo su espectro clínico.

El ácido araquidónico (AA) es una molécula escurridiza que debe su movilidad a 4 dobles enlaces insaturados que constituyen la fuente de su flexibilidad y permiten que las membranas celulares de los mamíferos conserven su capacidad de intercambio a temperaturas fisiológicas³. Por otro lado, estos puentes moleculares son la clave bioquímica de la tendencia del AA a reaccionar con el oxígeno molecular, verdadera moneda de intercambio en muchos procesos celulares, tanto fisiológicos como en respuesta a distintas causas patológicas. Esta reacción puede desencadenarse a través de vías no enzimáticas o con la intervención de 3 tipos de enzimas: las ciclooxigenasas (COX 1, COX 2 y COX 3), las lipooxigenasas (LOX) y el citocromo P-450. Los leucotrienos (LT) son los productos metabólicos de la vía de la 5-LOX y fueron descubiertos en 1938, tras los trabajos pioneros del grupo de Fellberg y Kellaway, quienes observaron que la perfusión de tejido pulmonar aislado con un antígeno inducía la liberación de un material capaz de provocar contracción del músculo liso intestinal⁴. Este producto fue denominado posteriormente "sustancia de reacción lenta de anafilaxis" (SRS-A) y, ya en los años setenta, se demostró que pertenecía a una familia

de mediadores lipídicos, que se denominaron leucotrienos, un apelativo derivado de su origen (leucocitos) y de las características químicas de sus dobles enlaces conjugados (trienos). La determinación de las estructuras y vías sintéticas de los LT condujo a un notable incremento en el conocimiento del metabolismo del AA, caracterizándose con precisión los perfiles bioquímicos de los cisteinil LT (péptido LT o cys LT: LT C4, LT D4 y LT E4) así como los dihidroxi LT (LT B4, el primero de la serie, aislado en 1976) y, más recientemente, las lipoxinas, generadas principalmente durante el metabolismo transcelular del AA, vía acciones secuenciales de 15-, 12- o 5-LOX⁴.

El interés por estas moléculas ha estado determinado por su asociación con la patogenia del asma bronquial⁵, en particular los péptido-LT, lo que ha permitido el desarrollo de inhibidores específicos (montelukast, zafirlukast, pranlukast) que han mejorado el arsenal terapéutico de esta enfermedad. Además, la hipótesis de que la cascada degradante del AA se desarrolla de manera coordinada, ha propiciado el desarrollo de líneas de investigación muy atractivas, cuyo objetivo es la inhibición compensada del catabolismo enzimático del AA, utilizando fármacos que tengan capacidad para bloquear no solamente COX 1 y COX 2, sino también 5-LOX. Esta inhibición simultánea COX-LOX podría resultar, por tanto, una estrategia prometedora para mejorar la seguridad renal y cardiovascular del tratamiento antiinflamatorio de la artrosis^{6,7}. En el momento actual, se considera que el riesgo de edema, hipertensión o alteraciones funcionales, los efectos adversos renales más comunes asociados al tratamiento con AINE y coxib, es similar entre las diferentes moléculas terapéuticas y depende de la potencia del fármaco, ya que ambas COX tienen un papel para fisiológico que se manifiesta, sobre todo, en situaciones de compromiso glomerular. No parecen existir claras diferencias entre los productos comercializados hasta el momento, ya que, aunque el sulindac fue catalogado en el pasado como menos nefrotóxico, su perfil de seguridad renal no ha sido demostrado y su prescripción actual es residual. Por otro lado, la activación de la 5-LOX provoca la génesis de oxígeno molecular y

de LT C4 y D4, potentes vasoconstrictores, con capacidad de reducir el filtrado glomerular y, como consecuencia de ello, incrementar el riesgo de fracaso renal agudo. Teniendo en cuenta que la degradación enzimática del AA podría ocurrir de manera coordinada entre las 3 vías, un hecho que no ha sido comprobado experimentalmente de manera definitiva (es decir, que si se inhibe la vía COX, el catabolismo del AA se realizaría vía LOX), el riesgo de toxicidad renal sería mayor con la inhibición selectiva de COX (tanto de COX 1 como de COX 2 o ambas) que con la inhibición compensada de las 3 vías (COX 1, COX 2, 5-LOX). Aunque esta hipótesis es interesante, es preciso decir que aún no se ha podido demostrar en humanos y, por tanto, debemos situarla, por el momento, en un terreno puramente especulativo.

Son varios los agentes inhibidores duales de COX/LOX que han sido sintetizados. Algunos, como tebufelone y tepoxalín, han sufrido la interrupción de su desarrollo debido a toxicidad hepática por su potente inhibición de enzimas redox⁸. Otros, como licofelone y darbufelone, se encuentran en fases avanzadas de desarrollo clínico. El primero de la serie, licofelone⁹, es un inhibidor competitivo de 5-LOX, COX 1 y COX 2, con escasa actividad frente al sistema enzimático redox hepático. Es importante destacar que no inhibe 12-LOX ni 15-LOX y, por consiguiente, carece de actividad en la vía de las lipoxinas, moléculas con acciones antiinflamatorias¹⁰. Este fármaco posee una acción inhibidora dual y bien balanceada de COX 1, COX 2 y 5-LOX y ha mostrado acciones antiinflamatorias, analgésicas, antipiréticas, antiasmáticas y antiagregantes¹¹⁻¹⁴. En el hueso subcondral de modelos caninos de artrosis provocada por sección del ligamento cruzado anterior, ha mostrado capacidad de inhibición de la resorción osteoclástica, reduciendo las concentraciones de metaloproteasa 13 y de cathepsina K, lo que se podría interpretar como una acción antievolutiva¹⁵, aunque obviamente la importancia de este hallazgo se deberá confirmar en humanos con estudios diseñados específicamente para ello. Por otro lado, licofelone muestra un excelente perfil de tolerabilidad y seguridad gastrointestinal y hepática y, en estudios en modelos animales y en fase II, no se objetivaron cambios relevantes en los indicadores de daño renal, mientras que la inhibición compensada de las 3 enzimas podría evitar un desequilibrio entre la producción de prostaciclina endotelial y tromboxano A2 plaquetario y, al menos desde un punto de vista teórico, proporcionar un mejor perfil de seguridad cardiovascular.

Los inhibidores duales de COX-LOX constituyen, por tanto, una atractiva vía de investigación para mejorar nuestro arsenal terapéutico en el control del dolor y la inflamación. No obstante, aún es prematuro asegurar que estos fármacos van a mejorar

el nivel de seguridad renal y cardiovascular de los inhibidores selectivos y no selectivos de COX y sigue siendo necesario aclarar, desde el punto de vista experimental, si la degradación del AA ocurre de manera coordinada y si ello tiene relevancia clínica. Además, resultan cada vez más necesarios estudios comparativos entre las diferentes moléculas, que incluyan grandes muestras de pacientes, para que podamos resolver definitivamente las serias divergencias existentes en la bibliografía en este campo.

Bibliografía

1. Arbolea LR, De la Figuera E, García MS, Aragón B. Tratamiento sintomático de la artrosis: patrón de utilización de AINE en los centros de salud españoles. *Rev Esp Reumatol* 2002;29:300-7.
2. Arbolea LR, De la Figuera E, García MS, Aragón B. Experience of rofecoxib in patients with osteoarthritis previously treated with traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs in Spain: results of phase 2 of the VICOXX Study. *Curr Med Res Opin* 2003;19:288-97.
3. Soberman RJ, Christmas P. The organization and consequences of eicosanoid signalling. *J Clin Invest* 2003;111:1107-13.
4. Brink C, Dahlén S, Drazen S, Evans J, Hay D, Nicosia S, et al. International Union of Pharmacology XXXVII. Nomenclature for Leukotriene and Lipoxin Receptors. *Pharmacol Rev* 2003;55:195-227.
5. Lewis RA, Austen KF, Soberman RJ. Leukotrienes and other products of the 5-lipoxygenase pathway. Biochemistry and relation to pathobiology in human diseases. *N Engl J Med* 1990;323:645-55.
6. Gambaro G. Strategies to safely interfere with prostanoid activity while avoiding adverse renal effects: could COX-2 and COX-LOX dual inhibition be the answer? *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1159-62.
7. Skelly MM, Hawkey CJ. COX-LOX inhibition: current evidence for an emerging new therapy. *Int J Clin Pract* 2003;57:301-4.
8. Laufer S. Discovery and development of ML 3000. *Inflammopharmacology* 2001;9:101-12.
9. Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Reboul P, Pelletier JP. Therapeutic role of dual inhibitors of 5-LOX and COX, selective and non selective NSAID. *Ann Rheum Dis* 2003;62:501-9.
10. Ding C, Cicuttini F. Licofelone (Merckle). *Drugs* 2003;6:802-8.
11. Álvaro Gracia JM. Licofelone –clinical update on a novel LOX/COX inhibitor for the treatment of osteoarthritis. *Rheumatology* 2004;43(Suppl 1):21-5.
12. Brune K. Safety of anti-inflammatory treatment. New ways of thinking. *Rheumatology* 2004;43(Suppl 1):16-20.
13. Rotondo S, Krauze-Brzosko K, Manarini S, Evangelista V, Cerletti C. Licofelone, an inhibitor of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase, specifically inhibits cyclooxygenase-1-dependent platelet activation. *Eur J Pharmacol* 2004;488:79-83.
14. Bannwarth B. Is licofelone, a dual inhibitor of cyclo-oxygenase and 5-lipoxygenase, a promising alternative in anti-inflammatory therapy? *Fundam Clin Pharmacol* 2004;18:125-30.
15. Pelletier JP, Boileau C, Brunet J, Boily M, Lajeunesse D, Reboul P, et al. The inhibition of subchondral bone resorption in the early phase of experimental dog osteoarthritis by licofelone is associated with a reduction in the synthesis of MMP-13 and cathepsin K. *Bone* 2004;34:27-38.