

los nuevos antiinflamatorios

El consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) es generalizado y se usan no sólo por sus propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas, sino también por sus importantes efectos beneficiosos como la protección cardiovascular y la prevención del cáncer.

Desafortunadamente, el consumo de AINE se ve limitado a causa de sus diversos efectos secundarios, principalmente gastrointestinales.

Los AINE inhiben la síntesis de prostaglandinas (PG) por la ciclooxigenasa (COX), enzima de la cual se han identificado recientemente dos isoformas (COX-1 y COX-2) con diferente función. Así, mientras la COX-1 promueve la producción de PG protectoras en la mucosa gástrica, el riñón y las plaquetas, la COX-2 está involucrada en el proceso inflamatorio. A partir de estas propiedades, en los últimos años se han desarrollado nuevos fármacos que inhiben selectivamente la COX-2. Hasta el momento, los resultados obtenidos en diferentes ensayos clínicos indican que estos inhibidores selectivos de la COX-2 son tan eficaces para combatir la inflamación y la hiperalgesia como los AINE convencionales, con el beneficio añadido de producir menos lesiones gastrointestinales.

J. Clària

Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS).
Universitat de Barcelona.

Beneficios y riesgos de los antiinflamatorios no esteroideos: dos caras de la misma moneda

En el mundo occidental el consumo de AINE como aspirina, ibuprofeno y diclofenaco, representa un mercado de más de 250 millones de personas y abarca un volumen de negocio anual de millones de euros en ventas farmacéuticas sin receta médica. En nuestra sociedad, el consumo de AINE es extensivo y generalizado; no sólo se usan por sus propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas, sino también por otros importantes efectos beneficiosos sobre el organismo humano. En este sentido, existen estudios epidemiológicos que demuestran que la ingesta de dosis moderadas de aspirina, el AINE de uso más común, disminuye de forma notable el riesgo de infarto de miocardio, reduciendo aproximadamente en un 50% la mortalidad y el reinfarto en pacientes con angina inestable (fig. 1). Además, recientemente se han aportado evidencias firmes de la capacidad de los AINE de prevenir el desarrollo de cáncer. De hecho, recientes estudios epidemiológicos demuestran que el consumo moderado y prolongado de aspirina reduce de forma significativa la incidencia de cáncer colorrectal.

Desafortunadamente, y a pesar de sus numerosos efectos beneficiosos, el consumo de AINE se ve limitado a causa de sus diversos efectos secundarios perniciosos, principalmente gastrointestinales y renales. En este sentido, la administración de AINE se correlaciona estrechamente con la capacidad de estos fármacos de generar irritación de la mucosa gástrica y con la aparición de erosiones penetrantes en el estómago y el intestino delgado. Diversos estudios epidemiológicos describen que los consumidores de AINE tienen un riesgo 5 veces mayor que los no consumidores de ser hospitalizados por problemas gastrointestinales. Aunque estos mismos estudios apuntan que sólo 2 de cada 10.000 consumidores crónicos de AINE desarrollan a corto o largo plazo lesiones en el tracto gastrointestinal, la toxicidad gástrica de los AINE es de una gran importancia clínica y económica, dado el enorme número de personas expuestas a estos fármacos. El alcance del efecto deletéreo de los AINE se ve claramente reflejado en el si-

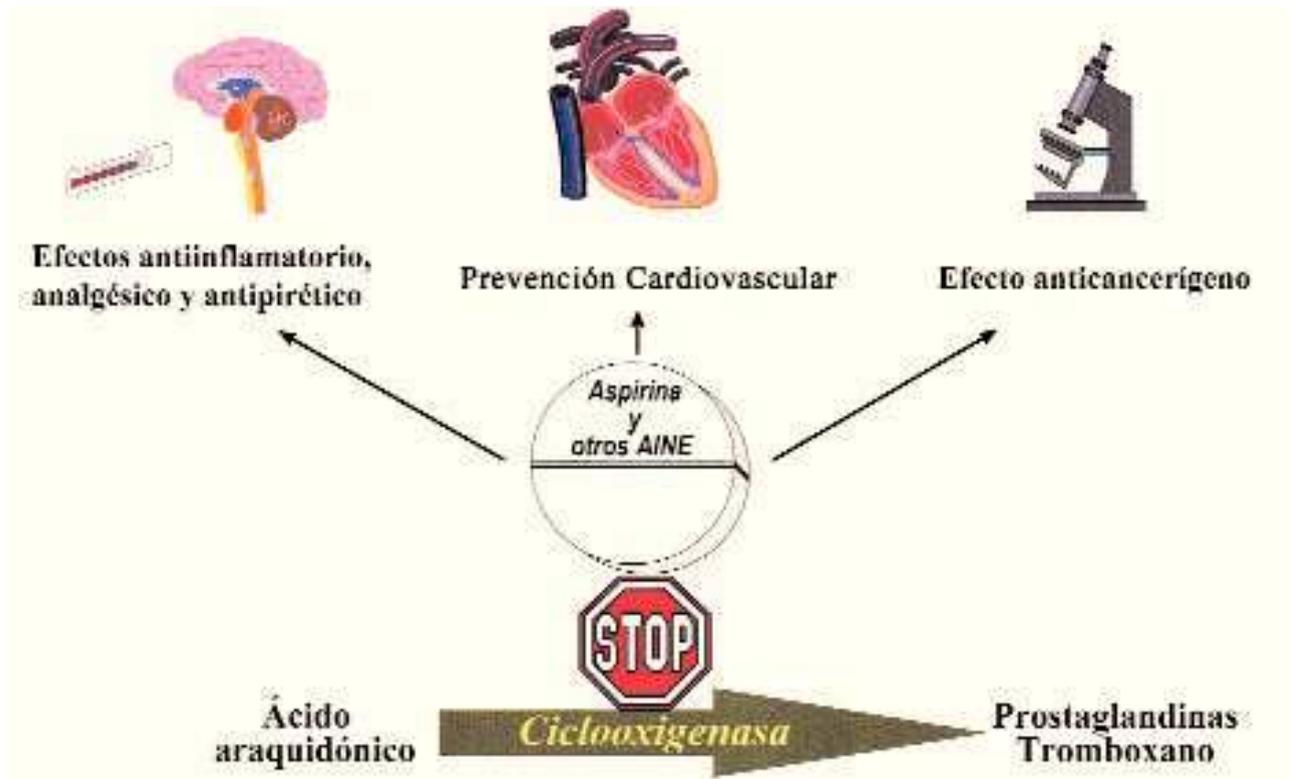


Fig. 1. Esquema del mecanismo de acción de la aspirina y otros AINE. La eficacia de los AINE como agentes antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos, así como sus efectos beneficiosos cardiovasculares y anticancerígenos, dependen de su capacidad de inhibir la ciclooxigenasa y, por tanto, la síntesis de prostaglandinas y tromboxano a partir del ácido araquidónico.

guiente dato: del total de pacientes que mueren de complicaciones relacionadas con úlceras gástricas, del 33 al 50% han consumido previamente AINE.

El consumo de AINE se asocia también a diversos síntomas de enfermedad renal. Estos problemas renales son más comunes en las personas de edad avanzada, los cuales ya presentan de por sí cierto grado de afección renal. Pero por otra parte, las personas de más edad constituyen la mayor población de pacientes que utilizan AINE. De hecho, existen estudios prospectivos que demuestran que los AINE causan el 16% de todos los fallos renales inducidos por fármacos y un 3% de todos los fallos renales agudos. De los efectos nocivos en el riñón, cabe destacar su capacidad de inducir el desarrollo de glomerulopatía y nefritis intersticial, así como la aparición de alteraciones reversibles del flujo plasmático renal y la función tubular. Estos efectos renales secundarios a la ingesta de AINE se ponen de manifiesto de forma espectacular en aquellas enfermedades que cursan con alteraciones en la homeostasis de los fluidos, como es el caso de la insuficiencia cardíaca congestiva y la enfermedad hepática crónica. En concreto, en los pacientes con cirrosis hepática descompensada, un proceso inflamatorio representa un importante problema clínico ya que estos pacientes no pueden recibir tratamiento prolongado con AINE dado que se exponen

a un alto riesgo de desarrollar insuficiencia renal. Una prueba ilustrativa del efecto deletéreo de los AINE sobre la función renal en estas circunstancias lo constituye el hecho de que la administración de aspirina u otros AINE (indometacina, ibuprofeno, meclofenamato o naproxeno) a pacientes con cirrosis hepática, ascitis y sobreactivación de los sistemas vasoconstrictores endógenos puede provocar un fallo renal agudo y comprometer seriamente el curso evolutivo de su enfermedad.

La ciclooxigenasa y sus dos isoformas (COX-1 y COX-2)

En 1971, Vane (el cual recibió el Premio Nobel de Medicina en 1982 por este hallazgo) junto con Ferreira y Smith, demostraron que la aspirina y la indometacina inhibían la ciclooxigenasa (COX) y la síntesis de prostaglandinas (PG) y tromboxano (TX) en muestras de pulmón de cobaya, bazo canino y plaquetas humanas. Desde entonces, está bien establecido que la eficacia de los AINE depende de su capacidad de prevenir la síntesis de PG y TX por la COX. Por esta razón, se puede afirmar, desde un punto de vista estrictamente económico, que la COX es la diana farmacológica más importante de todo el organismo.

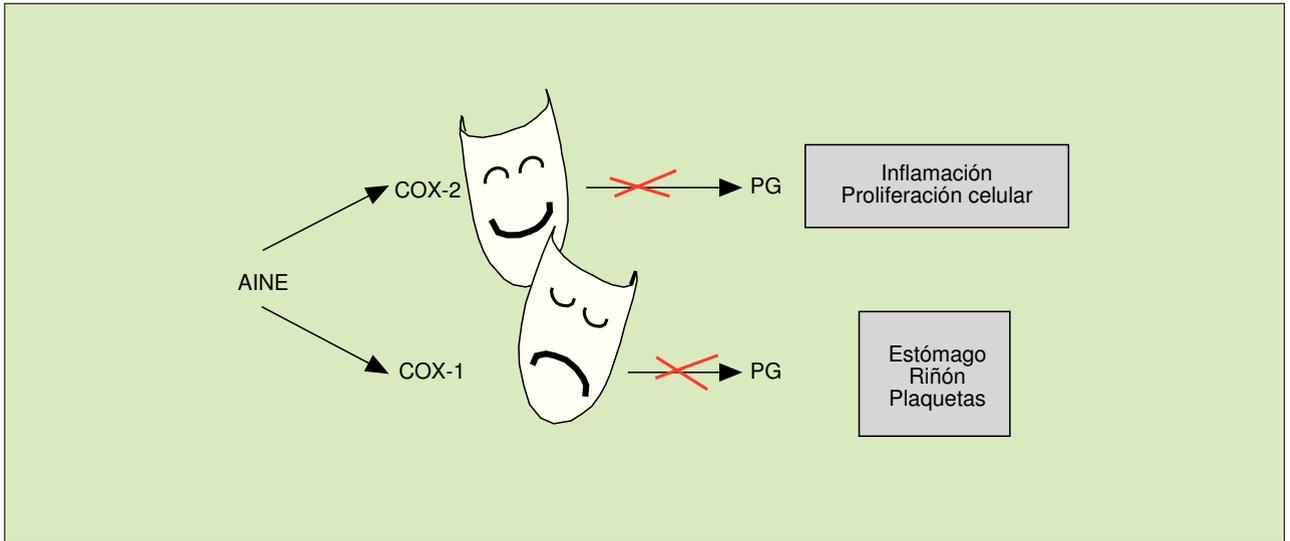


Fig. 2. Existencia de dos isoformas de la ciclooxigenasa (COX): COX-1 y COX-2. Las prostaglandinas (PG) derivadas de la COX-1 ejercen un papel clave en el mantenimiento de las funciones fisiológicas básicas. Por el contrario, las PG derivadas de la COX-2 están involucradas en procesos inflamatorios y de proliferación celular. Por ello, y dado que los AINE convencionales inhiben la COX-1 y la COX-2, se considera que la inhibición de la COX-2 por los AINE explicaría el efecto terapéutico de estos fármacos como agentes antiinflamatorios, mientras que la inhibición de la COX-1 explicaría los efectos secundarios no deseados asociados al consumo de AINE, como son la lesión gástrica y renal.

Una de las paradojas asociadas al consumo de AINE es por qué a dosis antiinflamatorias equivalentes presentan rangos muy variables de efectos secundarios si todos ellos comparten el mismo mecanismo de acción (inhibición de la COX). Gran parte de esta incógnita se desveló cuando se descubrió que, contrariamente a lo que se había considerado durante muchos años, la COX no era una única enzima presente en la mayoría de tejidos, sino que existían dos isoformas con diferentes perfiles bioquímicos y farmacológicos: COX-1 (isoforma constitutiva) y COX-2 (isoforma inducible) (fig. 2). La primera evidencia de la existencia de una isoforma inducible la obtuvo el grupo de Needleman, que demostró que el lipopolisacárido bacteriano incrementaba *de novo* la síntesis de proteína COX y la secreción de PG en animales adrenalectomizados (es decir, sin producción endógena de glucocorticoides), incremento que era inhibido totalmente por la administración de dexametasona. Inmediatamente después se identificó y clonó una COX inducible (COX-2) como isoforma definida de la ciclooxigenasa, codificada por un gen distinto al de la enzima constitutiva (COX-1) y con un 60% de homología en su secuencia génica. Aunque COX-1 y COX-2 catalizan la conversión de ácido araquidónico a prostanoïdes y son sensibles en mayor o menor grado a la inhibición por los AINE, ambas isoformas difieren principalmente en sus funciones fisiológicas. En este sentido, se considera que la COX-1 ejercería un papel clave en el mantenimiento de las funciones fisiológicas básicas, promovería la producción de PG básicamente protectoras y sería la forma predominante en la mucosa gástrica, las plaquetas y el tejido renal. Por el con-

trario, la isoforma COX-2 no se detectaría en condiciones normales, y su expresión sólo se vería notablemente incrementada en aquellos procesos patológicos donde factores proinflamatorios como las citocinas inducen una masiva producción de prostanoïdes. La COX-2, por tanto, está presente en fenómenos inflamatorios y de proliferación y diferenciación celular. Por ello, se ha hipotetizado que la inhibición de la COX-2 por los AINE podría muy bien explicar el efecto terapéutico de estos fármacos como agentes antiinflamatorios, mientras que la inhibición de la COX-1 explicaría los efectos perniciosos asociados al consumo de AINE, como son la lesión gástrica y renal.

Gracias al descubrimiento de la existencia de las dos isoformas de la enzima COX, actualmente sabemos que los efectos secundarios no deseados de los AINE son debidos a que cada uno de estos fármacos inhibe, en mayor o en menor grado, la COX-1. En la tabla 1 se exponen los índices COX-2/COX-1 para diferentes AINE convencionales (a partir de ahora utilizaremos este término para denominar todos aquellos AINE disponibles en el mercado farmacéutico antes del descubrimiento



Existen dos isoformas distintas de la ciclooxigenasa (COX), la diana farmacológica de los AINE: COX-1, involucrada en el mantenimiento de funciones vitales como la protección de la mucosa gástrica, y COX-2, responsable de la inflamación.

TABLA 1
Relación eficacia/tolerancia (índice COX-2/COX-1)
para diferentes AINE convencionales

AINE	ÍNDICE COX-2/COX-1
Flurbiprofeno	9,3
Ketoprofeno	8,1
Indometacina	5,4
Tolmetín	3,9
Naproxeno	3,9
Aspirina	3,1
Sulindaco	2,5
Ibuprofeno	1,7
Ketorolaco	1,6
Piroxicam	1,5
Nabumetona (6-MNA)	0,7
Diclofenaco	0,5
Etodolaco	0,2
Nimesulide	0,13
Meloxicam	0,09

Estos datos se han obtenido mediante ensayos realizados *ex vivo* en sangre total. AINE con un índice inferior a 1 presentan más selectividad para la COX-2 y, por tanto, presentan una mayor tolerancia.

de la COX-2). El índice COX-2/COX-1 permite determinar la relación eficacia/tolerancia de un AINE y se obtiene al dividir las IC₅₀ (concentración efectiva del fármaco que produce el 50% de inhibición) de la COX-2 por aquellas obtenidas de la COX-1. Es decir, a menor índice COX-2/COX-1 se obtiene una mayor potencia antiinflamatoria y menos efectos adversos gástricos o renales. En función de su capacidad relativa de inhibir la COX-1 y/o la COX-2, es posible agrupar a los AINE en tres distintas categorías: a) los que aparentemente son igual de selectivos por las dos isoformas de la COX, como ibuprofeno, ketorolaco y piroxicam; b) aquellos, como flurbiprofeno, ketoprofeno, tolmetín, naproxeno y sulindaco, que son inhibidores mucho más potentes (de 2 a 10 veces) de la enzima constitutiva COX-1 que de la inducible COX-2, y c) los que poseen más potencia sobre la COX-2 que sobre la COX-1 como, por ejemplo, nabumetona, diclofenaco y etodolaco.

Mención aparte merecen nimesulide y meloxicam, inhibidores preferentes de la COX-2 (tabla 1). El nimesulide fue introducido en el mercado mundial en 1974 como un inhibidor con un efecto antiinflamatorio comparable a los AINE convencionales, pero menor capacidad potencial de producir síntomas gastrointestinales. El perfil farmacológico único del nimesulide sólo fue explicable cuando se demostró que este AINE se comportaba como un inhibidor preferente de la COX-2 (relación COX-2/COX-1 de 0,13). Sin embargo, el nimesulide se ha evaluado en varios ensayos clínicos en pacientes con artrosis u otros trastornos musculoesqueléticos, y se ha demostrado que presenta una incidencia de episodios gastrointestinales adversos similar a la de AINE como diclofenaco, naproxeno, ketoprofeno y eto-

dolaco. Por otra parte, el meloxicam es uno de los AINE con una relación COX-2/COX-1 menor que 1 (relación de 0,9) y que evidencia una menor acción irritativa sobre el estómago. En este sentido, se ha demostrado que meloxicam es tan eficaz como otros AINE no selectivos en la reducción de la inflamación y el dolor, tanto en artrosis como en la artritis reumatoide pero, a diferencia de éstos, presenta un mejor perfil de seguridad al reducir significativamente los efectos adversos gastrointestinales. De todos los ensayos clínicos realizados en pacientes con artrosis y que demuestran que meloxicam posee una eficacia clínica similar a otros AINE (diclofenaco, piroxicam, naproxeno), cabe destacar que en uno de ellos la incidencia de episodios gastrointestinales fue similar entre meloxicam y diclofenaco o piroxicam, mientras que en otro estudio el número de casos de úlceras sintomáticas fue el triple en el grupo de piroxicam que en el grupo de meloxicam. Por último, se ha demostrado también, que meloxicam apenas modifica la agregación plaquetaria en sujetos sanos y pacientes artríticos y no inhibe la síntesis de PG renales en animales de experimentación. Sin embargo, y al igual que ocurre con los AINE convencionales, en ninguno de los inhibidores preferentes de la COX-2 (nimesulide y meloxicam) ha sido posible dissociar totalmente su eficacia antiinflamatoria de su gastrolesividad. Por ello, en los últimos años ha existido la convicción de que la disponibilidad de AINE desprovistos de efectos secundarios lesivos estaba invariablemente relacionada con el desarrollo de nuevos inhibidores altamente selectivos de la COX-2.

Inhibidores selectivos de la COX-2: ¿nuevos antiinflamatorios sin acción gastrolesiva?

La existencia de dos isoformas de la COX con diferentes funciones, ha permitido el desarrollo de nuevos fármacos que inhiben selectivamente la COX-2. En teoría, estos nuevos fármacos poseen la misma eficacia antiinflamatoria de los AINE convencionales, pero sin presentar los clásicos efectos secundarios asociados a su consumo. Los primeros inhibidores selectivos de la COX-2 han aparecido en el mercado farmacéutico en 1999, siete años después de su diseño y ocho años después de descubrirse la existencia de la COX-2. Esta primera generación de inhibidores selectivos de la COX-2 recibe el nombre genérico de coxib e incluye compuestos como celecoxib y rofecoxib. En la tabla 2 se detallan los índices COX-2/COX-1 de los inhibidores selectivos de la COX-2 más representativos (algunos de ellos están aún en fase de investigación preclínica o clínica). Es significativo comparar los índices COX-2/COX-1 de estos compuestos con aquellos de los AINE convencionales representados en la tabla 1. Así, por ejemplo, celecoxib

TABLA 2
Relación eficacia/tolerancia para los nuevos inhibidores selectivos de la COX-2

COMPUESTO	ÍNDICE COX-2/COX-1
NS-398	0,07
DuP-697	0,05
Flosulide (CGP-28238)	0,02
Celecoxib	0,007
Rofecoxib	0,004

Estos datos se han obtenido mediante ensayos realizados *ex vivo* en sangre total.

presenta *in vitro* una potencia inhibitoria 200 veces superior por la COX-2 que por la COX-1. Ya en los primeros estudios de la fase preclínica, celecoxib demostró ser efectivo en modelos experimentales de inflamación crónica (ratas con edema inducido por carragenina y ratas con artritis inducida por adyuvante) eliminando la inflamación y actuando como potente analgésico, sin generar lesiones de la mucosa gástrica o de órganos intestinales. En posteriores ensayos clínicos en humanos, celecoxib ha obtenido resultados muy prometedores. De todos ellos quizás destacaríamos cinco: un ensayo de su eficacia en el dolor dental, un ensayo de eficacia de dos semanas en la artrosis, un ensayo de eficacia de cuatro semanas en la artritis reumatoide, un estudio endoscópico de una semana para evaluar los efectos sobre la mucosa gástrica, y un estudio de 10 días para evaluar sus efectos sobre la función de las plaquetas. En estos ensayos clínicos, celecoxib (a dosis de 200-400 mg/día) ha demostrado ser válido en el tratamiento de los síntomas de la artrosis y la artritis reumatoide (también del lupus eritematoso) y se ha revelado como un potente analgésico al combatir el dolor postextracción dental. Los resultados de estos estudios indican también que celecoxib, al contrario de lo que ocurre con el AINE activo utilizado con el que se ha comparado (naproxeno), no se relaciona con complicaciones gastrointestinales ni repercute sobre la agregación de las plaquetas (fig. 3). Además, tal como se indica posteriormente, en nuestra experiencia celecoxib está desprovisto de efectos renales lesivos.

Otro inhibidor selectivo de la COX-2 disponible en la actualidad es rofecoxib. En ensayos en células intactas, rofecoxib inhibe la COX-2 con un IC_{50} de 20 nM y se muestra inactivo ante la COX-1 incluso a dosis 500 veces superiores. En primates y en otros modelos experimentales de investigación, la potencia antiinflamatoria, antipirética y analgésica de rofecoxib es comparable o superior a la de la indometacina, pero con la ventaja de producir menos lesiones sobre el tracto gastrointestinal. En ensayos clínicos, este inhibidor selectivo de la COX-2 ha demostrado ser útil para reducir el

dolor menstrual y ha demostrado una eficacia similar al ibuprofeno en el tratamiento del dolor postoperatorio dental. En dos ensayos clínicos recientes realizados en un total de 1.520 pacientes con artrosis, rofecoxib ha demostrado ser clínicamente tan eficaz como los AINE convencionales con los que se comparaba (diclofenaco e ibuprofeno). Más aún, los efectos secundarios gastrointestinales y plaquetarios fueron negligibles. Por ejemplo, a dosis de 25 o 50 mg día durante 6 meses (dosis 2-4 veces superiores que aquellas necesarias para combatir los síntomas de la artrosis), rofecoxib produce significativamente menos úlceras gastroduodenales que el tratamiento con ibuprofeno a dosis de 800 mg 3 veces al día (fig. 3). Es importante señalar que en estos estudios el grado de ulceración de rofecoxib fue similar e incluso ligeramente inferior al del grupo placebo.

Existen otros inhibidores selectivos de la COX-2, como NS-398, DuP-697 o CGP-28238 (flosulide), los cuales muestran una gran selectividad *in vitro* por la isoforma COX-2 (tabla 2) e inhiben la producción *in vivo* de prostanoïdes por el tejido inflamado sin modificar los valores de PG gástricas. Desafortunadamente, en el momento actual no se dispone de datos que pronostiquen la utilidad clínica de estos inhibidores, ya sea porque no han pasado a la fase clínica, están en proceso de evaluación en ensayos clínicos o existen pocos estudios al respecto que permiten establecer una conclusión firme. Éste es el caso, por ejemplo, de flosulide. En un estudio comparativo se analizó por endoscopia la presencia de erosiones gástricas en 19 pacientes con artrosis que habían recibido flosulide o naproxeno durante dos semanas. En el grupo de flosulide, el número de pacientes con erosiones gástricas se estableció en 2, mientras que el número de pacientes afectados se incrementó hasta 10 en el grupo de naproxeno.

En conjunto, los resultados obtenidos en los ensayos preclínicos y clínicos parecen indicar que los inhibidores selectivos de la COX-2 son tan eficaces para combatir la inflamación y la hiperalgesia como los AINE convencionales, con el beneficio añadido de producir menos lesiones gástricas.

No obstante, existen algunos estudios que aportan resultados negativos de los nuevos inhibidores selectivos de la COX-2 que merecen nuestra atención. En este sentido, recientemente se ha observado en mode-



Los ensayos clínicos demuestran que los inhibidores selectivos de la COX-2 son tan eficaces para combatir la inflamación y la hiperalgesia como los AINE convencionales, con el beneficio añadido de producir menos lesiones gástricas.

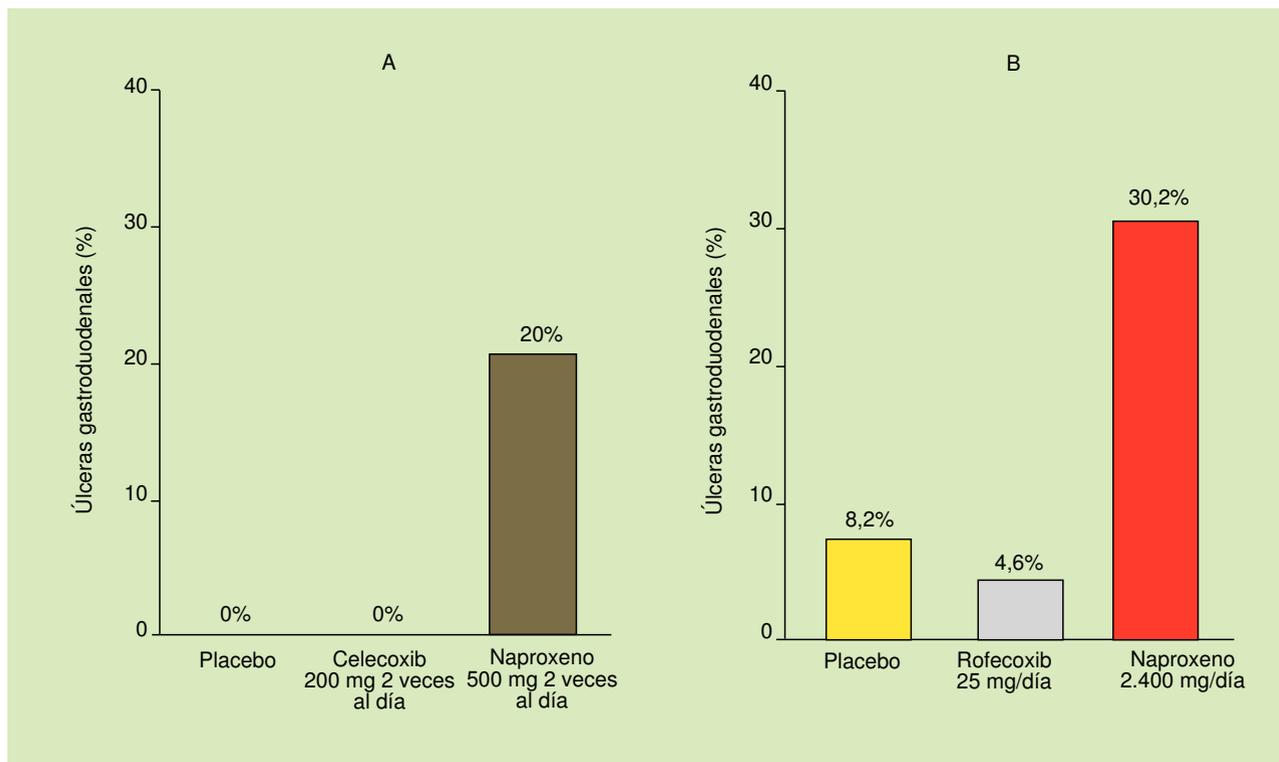


Fig. 3. Menor incidencia de efectos adversos con los inhibidores selectivos de la COX-2. Incidencia de úlceras gastroduodenales clínicamente relevantes en (A) voluntarios sanos después de 7 días de recibir placebo, celecoxib 200 mg 2 veces al día o naproxeno 500 mg dos veces al día, y (B) en pacientes con artrosis tratados con placebo, rofecoxib 25 mg/día o ibuprofeno 2.400 mg/día durante 24 semanas. (Adaptado a partir de Geis y Laine et al.)

los experimentales que los inhibidores selectivos de la COX-2 retrasan la curación de las úlceras gástricas y potencian los efectos asociados a la colitis. Estos resultados son interpretados por algunos autores como que las PG derivadas de la COX-2 serían beneficiosas para resolver la inflamación en el estómago. De hecho, existe una clara inducción de la expresión de la COX-2 en las úlceras y erosiones de la mucosa gástrica, expresión que desaparece cuando la lesión ulcerosa se ha curado. Otro de los resultados negativos asociado a los inhibidores selectivos de la COX-2 lo aportan Wallace et al. Estos autores analizaron el efecto antiinflamatorio y gastrotóxico de diversos AINE, entre ellos los fármacos que inhiben preferentemente la COX-2, y observaron que sólo se consigue un cierto efecto antiinflamatorio a dosis que también inhiben COX-1. Por ello, es importante remarcar que, aunque en ensayos *in vitro*, la afinidad de estos nuevos antiinflamatorios para la isoforma COX-1 es por lo menos unas 500 veces menor que para la COX-2, en ensayos *in vivo* todos los compuestos apuntados anteriormente presentan una débil inhibición de la COX-1. Por esta razón, es previsible que en un breve plazo de tiempo se disponga de una nueva generación de inhibidores selectivos de la COX-2 con un mayor margen de seguridad.

Efectos renales de los nuevos inhibidores selectivos de la COX-2

Tal como se ha comentado anteriormente, en sujetos sanos los episodios renales desfavorables debidos al consumo de AINE no son muy frecuentes. Sin embargo, en situaciones donde el volumen sanguíneo se halla comprometido y la actividad de los sistemas vasoconstrictores endógenos está claramente estimulada, como es el caso de la cirrosis hepática y la insuficiencia cardíaca congestiva, los efectos deletéreos renales de los AINE son muy evidentes. En concreto, en la enfermedad hepática crónica descompensada, el uso de AINE está contraindicado debido a que exponen a estos pacientes a un alto riesgo de desarrollar insuficiencia renal. Por esta razón, los recientemente desarrollados inhibidores selectivos de la COX-2 prometen ser una herramienta farmacológica muy útil en el tratamiento de la inflamación en los pacientes con hipovolemia efectiva. Un reciente estudio experimental realizado en nuestro laboratorio es quizás el estudio más completo sobre los efectos renales de los inhibidores de la COX-2 en animales con cirrosis hepática experimental. En este estudio se demostró que, a pesar de que tanto la COX-1 como la COX-2 se hallan presentes en el tejido renal de estos animales, la inhibición selectiva de la

COX-2 con SC-236 (compuesto similar a celecoxib) no afecta la función renal (volumen urinario, excreción de sodio, flujo plasmático renal, filtrado glomerular y metabolismo de agua libre) en los animales cirróticos. Por el contrario, y como era de esperar, la administración de un AINE convencional redujo de forma muy acentuada la función renal en estos animales. En conjunto, los resultados de estos estudios experimentales sugieren que los nuevos inhibidores selectivos de la COX-2 constituyen una nueva clase de AINE desprovistos de efectos renales lesivos, incluso en aquellas enfermedades como la cirrosis hepática donde la función renal es altamente dependiente de PG y se halla seriamente comprometida.

Hasta el momento, el estudio de los efectos renales de los inhibidores selectivos de la COX-2 en humanos ha aportado resultados controvertidos. Así, mientras en el estudio de 1.149 pacientes con artritis reumatoide la concentración sérica de creatinina, utilizada como marcador de función renal, no se vio afectada por el tratamiento con celecoxib, en pacientes con edad avanzada y moderada alteración de la función renal, rofecoxib redujo en un 12% el filtrado glomerular. En resumen, y aunque en animales de experimentación la inhibición selectiva de la COX-2 no causa ningún efecto deletéreo sobre el riñón, en humanos los efectos renales de la inhibición selectiva de la COX-2 están aún por determinar.

COX-2 y cáncer

Existen numerosas evidencias que indican que el uso regular de AINE se asocia a una menor incidencia de padecer cáncer, principalmente de tipo colorrectal. En este sentido, existen diversos estudios en animales con carcinogénesis experimental que demuestran que el tratamiento prolongado con AINE produce una clara reducción del crecimiento de tumores malignos. De todos estos estudios, los resultados más concluyentes son aquellos relacionados con el cáncer colorrectal. En humanos se han realizado diversos estudios epidemiológicos con el objetivo de establecer el riesgo relativo de cáncer colorrectal para los que consumen AINE. Los AINE más estudiados han sido aspirina y sulindaco, y la mayoría de investigaciones dan como resultado un riesgo relativo de padecer cáncer de colon o de recto inferior a 1 en quienes usan regularmente estos AINE, lo cual indica que ambos ejercen en realidad un efecto protector. Giovanucci et al han demostrado que el riesgo de padecer cáncer colorrectal se reduce en un 40% cuando el consumo de aspirina es regular y prolongado, mientras que Schreinemachers et al han ampliado estas observaciones a la incidencia de cáncer de pulmón y mama. Cabe señalar que también existen estudios en la bibliografía que no confirman el efecto

protector del uso de aspirina en el cáncer colorrectal, e incluso algunos autores han observado un efecto deletéreo.

En el momento actual, el mecanismo por el cual la aspirina y otros AINE reducen el riesgo de desarrollar cáncer no está totalmente establecido. Una de las teorías más difundidas se basa en el efecto de los AINE sobre el metabolismo del ácido araquidónico, concretamente sobre la síntesis de PG por la COX-2. De hecho, en humanos se ha demostrado que existe una sobreexpresión de la COX-2 en el 90% de los tumores colorrectales y en el 40% de los adenomas. Similares resultados se han descrito en tumores de colon procedentes de ratas tratadas con azoximetano y en ratones *Min* con neoplasia intestinal múltiple. Además, *in vitro* un gran número de promotores tumorales son capaces de inducir la COX-2 en células epiteliales de origen intestinal y pulmonar. Por todo ello, y dado que todas las evidencias apuntan a que la COX-2 está implicada en el proceso cancerígeno, los inhibidores selectivos de la COX-2 están siendo evaluados como agentes antineoplásicos en diversos ensayos clínicos. En el momento actual no disponemos aún de resultados concluyentes, pero en modelos experimentales de carcinogénesis, el efecto anticancerígeno de celecoxib es muy superior al de cualquier AINE convencional. Por último, cabe señalar que estudios recientes apuntan a los inhibidores selectivos de la COX-2 como potentes agentes antiangiogénicos.

Un ejemplo paradigmático del efecto anticancerígeno de los AINE lo encontramos en la poliposis adenomatosa familiar. En esta enfermedad hereditaria, los pacientes desarrollan cientos de pólipos adenomatosos, los cuales dan lugar a un 100% de riesgo de desarrollar cáncer de colon. En previos estudios clínicos, se observó que el sulindaco era eficaz para disminuir el número y/o el tamaño de pólipos colorrectales y de causar la regresión de los adenomas colorrectales en pacientes con poliposis adenomatosa familiar. Sin embargo, la toxicidad gastrointestinal asociada con el consumo de este AINE limita de forma importante el uso a largo plazo de este tratamiento. En un reciente estudio, Steinbach et al han tratado con dos dosis diarias de celecoxib durante 6 meses a 77 pacientes con poliposis adenomatosa familiar y han observado una clara reducción tanto en el número como en el tamaño de los pólipos. Por esta razón, en el momento actual se considera que los inhibidores selectivos de la COX-2 serían efectivos no sólo en la prevención primaria del cáncer sino también como adyuvantes en el tratamiento de tumores.

Aunque la inhibición de la síntesis de PG derivadas de la COX-2 contribuye a explicar el efecto anticancerígeno de los AINE, esta inhibición no es suficiente para explicar completamente y de forma satisfactoria el mecanismo de acción del efecto anticancerígeno de los

AINE. Concretamente, se ha demostrado que tanto los AINE convencionales como los inhibidores selectivos de la COX-2 actúan directamente sobre el ciclo celular induciendo la muerte celular programada, o apoptosis, de las células tumorales. También en esta línea, recientemente se ha descrito que tanto el sulindaco sulfona (AINE que *in vitro* presenta poca capacidad inhibitoria de la COX) como los inhibidores selectivos de la COX-2 inducen apoptosis en líneas celulares tumorales desprovistas de COX-2.

Sin embargo, donde más se han estudiado los efectos anticancerígenos no dependientes de PG de los AINE es en la aspirina. Las propiedades pleiotrópicas de este AINE casi venerable merecen una atención especial. Se sabe que el efecto terapéutico de la aspirina se debe en gran parte a su capacidad de inhibir la COX y, por tanto, de inhibir la síntesis de PG. La inhibición de la COX por la aspirina se debe a la acetilación irreversible de la componente ciclooxigenasa de la COX, dejando intacta la actividad peroxidasa de la enzima. La aspirina inhibe la formación de PG por ambas COX. Mediante esta inhibición, la aspirina bloquea la producción patológica de PG durante el proceso inflamatorio (efecto antiinflamatorio, analgésico y antipirético) (actividad COX-2), así como la secreción basal de prostanoïdes en condiciones fisiológicas (toxicidad gástrica y renal) (actividad COX-1). Sin embargo, la respuesta farmacológica de la COX-2 a la aspirina es única y, además de inhibir la formación de PG, da lugar a la síntesis de una nueva serie de eicosanoides identificados como 15-epi-lipoxinas. Estos nuevos compuestos generados durante el tratamiento con aspirina han resultado ser potentes inhibidores de la proliferación celular. En concreto, un miembro de esta nueva serie de eicosanoides, la 15-epi-LXB₄, se ha revelado como un muy potente agente antiproliferativo al inhibir hasta un 80% el crecimiento de una línea tumoral de células epiteliales. Por tanto, parece lícito pensar que la inhibición de la COX-2 por la aspirina, al bloquear la síntesis de PG y estimular la formación de estos nuevos eicosanoides antiproliferativos, nos ayude a completar el mecanismo de acción del efecto de prevención del cáncer asociado al consumo de este AINE.

¿Existe una COX-3?

Se ha demostrado que en las etapas tardías del proceso inflamatorio existe un incremento de la expresión de una proteína que se detecta con anticuerpos anti-COX-2, pero que no se identifica como COX-2. Esta potencial tercera isoforma de la COX posee la particularidad de que no produce PG proinflamatorias sino otros productos antiinflamatorios que contribuirían a la resolución del tejido inflamado como, por ejemplo,

los miembros de la familia de las ciclopentonas. La existencia de una tercera isoforma de la COX se ha sugerido también a partir de diversos resultados paradójicos con el efecto del paracetamol. El paracetamol no inhibe la COX-1 ni la COX-2 pero, a pesar de ello, es un potente analgésico y antipirético, lo que sugiere la existencia de una COX-3 sensible a la inhibición por paracetamol pero menos sensible a los AINE e inhibidores selectivos de la COX-2.

Desaparecerán los AINE convencionales del mercado farmacéutico?

Existen tres razones muy importantes que sugieren que la aparición en el mercado farmacéutico de los inhibidores selectivos de la COX-2 no sustituirá de forma inmediata a los AINE convencionales, en concreto al AINE emblemático: la aspirina. En primer lugar porque celecoxib y rofecoxib no presentan más eficacia antiinflamatoria que los AINE convencionales, mientras que el coste económico sí que es significativamente superior. En segundo lugar, el efecto beneficioso de la aspirina sobre el sistema cardiovascular depende de forma casi exclusiva de su capacidad de inhibir la síntesis de TX por la COX-1 en las plaquetas. Puesto que las plaquetas no tienen núcleo y, por tanto, no pueden sintetizar enzimas *de novo*, cuando la COX-1 es inhibida de forma irreversible por la aspirina, la plaqueta no puede producir TX por el resto de su vida útil (hasta 10 días). En el caso de los inhibidores selectivos de la COX-2 estos compuestos no inhiben la COX-1 plaquetaria y, por tanto, pueden desfavorecer el balance entre TX y prostaciclina, especialmente en pacientes con un trastorno trombotico grave. Por último, tal como se ha detallado anteriormente, no podemos ignorar el número creciente de estudios epidemiológicos y trabajos experimentales de investigación que relacionan el consumo de AINE, especialmente el de la aspirina, con la prevención de cáncer.

Como conclusión, cabe decir que gracias a los beneficios de la ciencia básica, especialmente de la biología molecular, hemos podido asistir a finales del siglo xx, aproximadamente 100 años después de la introducción de la aspirina, al desarrollo y a la aparición en el mercado farmacéutico de unos nuevos AINE que inhiben selectivamente la COX-2. De los resultados obtenidos a partir de los ensayos clínicos, hemos podido constatar que estos nuevos AINE poseen la capacidad no sólo de mejorar la calidad de vida de una población envejecida afectada por la artritis y otras enfermedades inflamatorias crónicas, sino incluso de prevenir otras enfermedades que afligen la existencia humana.

Bibliografía general

- Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1984; 310: 563-572.
- Feldman M, McMahon AT. Do cyclooxygenase-2 inhibitors provide benefits similar to those of traditional nonsteroidal antiinflammatory drugs with less gastrointestinal toxicity? *Ann Intern Med* 2000; 132: 134-143.
- Geis GS. Update on clinical developments with celecoxib, a new specific COX-2 inhibitor: what can we expect? *J Rheumatol* 1999; 26 (Supl): 31-36.
- Giovanucci E, Egan K, Hunter D, Stampfer M, Golditz G, Willet W. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med* 1995; 333: 609-614.
- Hollander D. Gastrointestinal complications of non-steroidal anti-inflammatory drugs: prophylactic and therapeutic strategies. *Am J Med* 1994; 96: 274-281.
- Laine L, Harper S, Simon T, Bath R, Johanson J, Schwartz H et al. A randomized trial comparing the effect of Rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of Ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Gastroenterology* 1999; 117: 776-783.
- Schreinemachers DM, Everson, RB. Aspirin use and lung, colon and breast cancer incidence in a prospective study. *Epidemiology* 1994; 5: 138-146.
- Steinbach G, Linch PM, Phillips RKS, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB et al. The effect of Celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1946-1952.
- Weissman G. Aspirin. *Sci Am* 1991; 264: 84-90.