



# Aplicaciones no convencionales de los **FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA ENZIMA CICLOOXIGENASA-2**

CELIA MARÍA QUIÑÓNEZ FLORES, MARÍA DEL CARMEN GONZÁLEZ HORTA,  
ROCÍO INFANTE RAMÍREZ, GILBERTO EROSA DE LA VEGA y BLANCA ESTELA SÁNCHEZ RAMÍREZ  
*Facultad de Ciencias Químicas/Universidad Autónoma de Chihuahua*



Chayotes 4.

**L**os fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) constituyen uno de los grupos de medicamentos más prescritos en el mundo y presentan una gran variedad de indicaciones terapéuticas. Los inhibidores selectivos de la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2) forman parte de una nueva generación de agentes antiinflamatorios que pertenecen a la familia de los AINE. Estos mantienen sus propiedades terapéuticas, pero producen menos efectos gastroerosivos. En virtud de que este grupo de fármacos comparten su efecto antiinflamatorio, analgésico, antipirético y antiagregante plaquetario, son ampliamente utilizados para controlar desde dolores de cabeza, fiebre e inflamación, hasta padecimientos como la artritis reumatoide y la osteoartritis. Adicionalmente, también se ha reportado el uso de los AINE como tratamiento alternativo para el cáncer y para enfermedades parasitarias como la schistosomiasis y la amibiasis, y esta última representa uno de los grandes problemas de salud pública que enfrenta México y el mundo.

A continuación nos daremos a la tarea de describir brevemente la función de la inflamación y la importancia del uso de los agentes inhibidores selectivos de COX-2 en el tratamiento de algunas enfermedades.

### **AINE. Inhibidores selectivos de la COX-2**

La historia de los AINE se inició con la síntesis del ácido acetil salicílico (ASA), principio activo de la aspirina. En 1897, Félix Hoffman, un investigador alemán que trabajaba para los laboratorios Bayer, consiguió sintetizar el ASA cuando buscaba un remedio para aliviar la artritis reumatoide que padecía su padre. A partir de entonces comenzó el desarrollo de esta nueva clase de fármacos hoy denominados genéricamente como AINE.

A pesar de que los AINE son de utilidad en una gran variedad de indicaciones terapéuticas, su uso se ha visto limitado por la presencia de efectos adversos, como el desarrollo de úlceras, complicaciones gastrointestinales severas o insuficiencia renal.

Fue hasta 1971, cuando John Robert Vane demostró que la aspirina suprime la inflamación y el dolor mediante la inhibición de la enzima COX, bloqueando así la producción de prostaglandinas, principales agen-

tes causantes de la inflamación.<sup>1</sup> También explicó la presencia de los efectos nocivos sobre el sistema gastrointestinal, ya que las prostaglandinas son indispensables para estimular la producción de moco en este epitelio.

Veinte años más tarde, a principios de los 90, dos grupos de investigadores, Simmons y cols., y Kujubu y cols.,<sup>2,3</sup> descubrieron de manera independiente una segunda isoforma de la enzima COX, principal responsable de la producción de prostaglandinas durante el proceso inflamatorio. A partir de entonces se reconocen dos isoformas, COX-1, o isoforma constitutiva, responsable de la producción de prostaglandinas fisiológicas encargadas de mantener el equilibrio interno (homeostasis) y que está presente en casi todos los tejidos, aunque su expresión está aumentada en el tracto gastrointestinal, riñón, células endoteliales y plaquetas; y por otra parte, la COX-2, que puede ser inducida por un gran número de factores como citocinas, factores de crecimiento, mitógenos y lipopolisacáridos bacterianos y la cual está fuertemente implicada en el proceso inflamatorio.

Se sugirió entonces que dado que la COX-2 era inducida por estímulos proinflamatorios, los efectos antiinflamatorios de los AINE eran producto de la inhibición de la COX-2, mientras que sus efectos gastroerosivos tendrían su origen en la inhibición de la enzima constitutiva COX-1.

Este descubrimiento permitió comprender la naturaleza de los efectos adversos que tienen los AINE, y, a su vez, dio paso a la síntesis de nuevos fármacos a los que se ha denominado inhibidores selectivos de COX-2 (superaspirinas). Estos son AINE con los efectos terapéuticos propios de la aspirina, pero que al actuar específicamente sobre la COX-2 carecen de efectos secundarios gastrointestinales, ya que no tienen acción sobre la enzima COX-1.

La caracterización de la estructura tridimensional de estas enzimas ha permitido conocer más profundamente el mecanismo de acción de los AINE. Este grupo de fármacos compite con el sustrato, el ácido araquidónico liberado en la respuesta inflamatoria y que se acopla al sitio activo de ambas enzimas. Aunque las enzimas presentan un túnel hidrofóbico muy similar, y en el cual se localiza el sitio activo, el túnel de la COX-2 posee una cavidad en la pared del canal que está ausente en la COX-1 (figura 1).

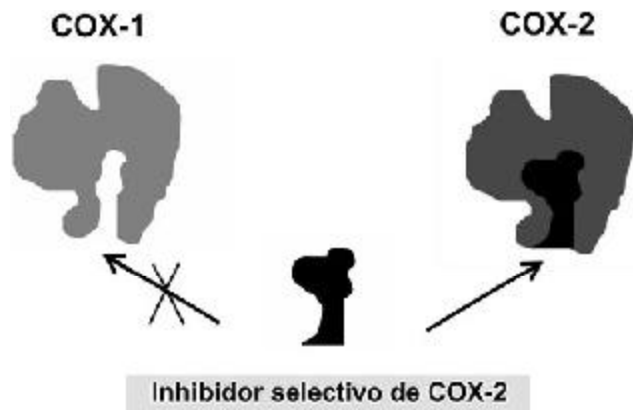


Figura 1. Representación esquemática de las diferencias estructurales de los sitios de unión a los fármacos entre COX-1 y COX-2, que ha permitido el diseño de inhibidores selectivos.

Esta diferencia es debida a la sustitución de algunos aminoácidos que modifican el entorno químico del sitio activo. La característica estructural más importante es el cambio de una isoleucina en la COX-1 por una valina en la COX-2, en las posiciones 523 y 434. El aminoácido valina es de menor tamaño que la isoleucina, lo que incrementa el sitio activo de COX-2 y permite el acceso de los inhibidores selectivos de COX-2.

Entre los primeros compuestos inhibidores selectivos de COX-2 que se desarrollaron, se encuentran el NS-398 (N-[2-(ciclohexiloxi)-4-nitrofenil]-metano-sulfonamida) y el DuP-697 (5-bromo-2(4-fluorofenil)-3-(4-(metilsulfonyl)fenil)-tiofeno). Estos tienen una selectividad de 80 a 1000 veces mayor para COX-2 con respecto a COX-1; sin embargo, hoy en día solo se utilizan como herramienta farmacológica.

A principios de los 90 salieron al mercado el nimesulide y el meloxicam, inhibidores significativamente más potentes sobre COX-2 que sobre COX-1, y a la fecha siguen vigentes en los cuadros básicos de medicamentos.

Después, a finales de los 90, la estructura del DuP697 se utilizó como base para desarrollar una nueva familia de inhibidores selectivos de COX-2, denominados genéricamente como “coxibs”, la cual incluye al SC-58635 (celecoxib) y al MK-966 (rofecoxib). El celecoxib es un compuesto derivado del 1,5-diarilpirazol con una selectividad 375 veces mayor para COX-2 que fue lanzado al mercado con el nombre comercial de celebrex para el tratamiento de artritis y osteoartritis; mientras que el rofecoxib, es un derivado 3,4-diaril furanona que contiene un grupo metilsulfonyl y que presenta una relación COX-2/COX-1 superior a 800; este

se comercializó con el nombre de *Vioxx*, pero fue retirado del mercado debido a los resultados de un ensayo clínico en el que se demostró que el uso del rofecoxib en tratamientos prolongados incrementa el riesgo de accidentes cardiovasculares graves.

### **Aplicaciones no convencionales de los inhibidores selectivos de COX-2**

A pesar de que este tipo de fármacos son ampliamente utilizados en el tratamiento de patologías del aparato locomotor (artritis reumatoide, artrosis, trastornos músculoesqueléticos), fiebre, cólicos renales y biliares, cefaleas, dismenorreas, traumatismos y otras, también se ha probado su uso como tratamiento alternativo para el cáncer y para enfermedades parasitarias como la schistosomiasis, la leishmaniasis y la amibiasis.

Se ha demostrado en diferentes trabajos experimentales que la enzima COX-2 tiene una función crucial en la carcinogénesis (origen y formación de un tumor canceroso). A finales de los 80, estudios clínicos mostraron que algunos AINE, como la aspirina y el sulindaco, tienen la capacidad de reducir la mortalidad por cáncer colorrectal. Investigaciones recientes indican que los inhibidores selectivos de COX-2 poseen una acción anticancerígena más fuerte que los AINE convencionales (no selectivos de COX-2) contra el cáncer de colon en ratas, inhibiendo el desarrollo de tumores.<sup>4</sup> Por otro lado, Tsujii y cols. (1998) encontraron que las prostaglandinas sintetizadas por COX-2 pueden modular la producción de factores angiogénicos en células cancerosas de colon, lo que induce la formación de los nuevos vasos sanguíneos que mantienen la viabilidad y sustentan el crecimiento del tumor.<sup>5</sup> Por lo tanto, al bloquear los AINE el proceso de angiogénesis a través de la inhibición de COX-2 en células cancerosas de colon, el uso de estos fármacos pudiera ser de gran valor en el tratamiento del cáncer colorrectal.

En el caso de enfermedades parasitarias, el tratamiento con indometacina, un inhibidor no selectivo, en ratones BALB/c infectados con *Leishmania major* produjo un desaceleramiento en la progresión de la enfermedad y además promovió el desarrollo de una respuesta tipo Th1.<sup>6</sup> Asimismo, resultados experimentales en murinos infectados con *Schistosoma mansoni*, mostraron que el tratamiento con ibuprofeno o naproxeno reducen significativamente los niveles de PGE<sub>2</sub> a las nueve semanas postinfección. Además, el tratamiento con estos AINE en combinación con

Calabazas.



praziquantel, así como de manera independiente de este, redujo de forma significativa el diámetro del granuloma hepático causado por la infección por este parásito.<sup>7</sup>

Otro padecimiento en el cual el uso de los AINE tiene grandes expectativas es la amibiasis, enfermedad definida por la Organización Mundial de la Salud como la condición de portar el parásito protozoario *Entamoeba histolytica* con o sin manifestaciones clínicas. Esta infección se encuentra distribuida en todo el mundo, siendo la India, el sur y oeste de África, sur y Centroamérica, las áreas con mayor incidencia.

Aproximadamente, del 10 al 20% de las personas infectadas con *E. histolytica* presentan sintomatología, la cual va desde disentería, colitis amibiana hasta lesiones extra intestinales que generalmente involucran al hígado.

Se ha identificado una variedad de proteínas propias de *E. histolytica* que son factores importantes en su mecanismo de patogenicidad. Entre las más relevantes se encuentran las proteínas de secreción como los péptidos formadores del poro, proteasas y fosfatasa ácidas, las proteínas de adhesión como la lectina inhibible por galactosa, así como las moléculas involucradas en el enquistamiento y desenquistamiento.

La utilización de modelos animales ha permitido establecer los eventos celulares que acontecen durante la infección por *E. histolytica*. De esta manera, se demostró que cuando este parásito infecta al hígado, durante el primero y el segundo día postinfección, se presenta una fuerte reacción inflamatoria caracterizada por una infiltración exagerada de polimorfonucleares, los cuales rodean al trofozoito en las primeras etapas a la infección.<sup>8,9</sup> Posterior a la infiltración celular, alrededor del parásito ocurren la lisis de células inflamatorias y la necrosis tisular, eventos que han sido descritos en modelos de roedores con amibiasis intestinal.<sup>10,11</sup> Adicionalmente, varios investigadores coinciden en que

la invasión hepática por este parásito induce una supresión de la respuesta inmune celular.<sup>12,13</sup>

Esta supresión ocurre en las células próximas al absceso, pues las células periféricas no se encuentran afectadas, lo cual sugiere que es un evento local relacionado con exposición directa a la amiba o a sus productos.

Asimismo, se demostró que los trofozoitos de *E. histolytica* inyectados directamente en el hígado de hámster, inducen el desarrollo del absceso hepático, que causa la muerte a más del 90% de los animales y que la propia respuesta inflamatoria del huésped contribuye de manera importante al daño tisular.<sup>14</sup>

A este respecto, los resultados obtenidos en hámsters infectados por vía intrahepática con trofozoitos de *E. histolytica* sugieren que las prostaglandinas tienen una función en el desarrollo del absceso hepático amibiano, ya que el tratamiento con indometacina disminuyó los niveles plasmáticos de prostaglandina E<sub>2</sub> aunado a una disminución en el tamaño del AHA en un 30%.<sup>15</sup>

Varios mecanismos se involucran en la producción de prostaglandina E<sub>2</sub>, durante la infección hepática amibiana. Los antígenos de membrana o los secretados por *E. histolytica* pueden inducir la expresión de COX-2 en macrófagos y la producción de prostaglandina E<sub>2</sub>. Además, la amiba posee fosfolipasa A<sub>2</sub> que puede estar contribuyendo a la liberación de ácido araquidónico de la membrana, el cual a su vez puede activar la síntesis de prostaglandina E<sub>2</sub> de manera autócrina.

Sin embargo, en el caso particular de *E. histolytica*, la acumulación de todos estos factores puede estar relacionado con el reclutamiento de una gran cantidad de células inflamatorias que rodean al parásito, provocado por los leucotrienos que contribuyen con su actividad quimioatrayente al reclutamiento de polimorfonucleares. Asimismo, estos atraerán a su vez un mayor número de macrófagos al sitio de infección, donde prevalece un medio ambiente con altas concentraciones de prostaglandinas (derivadas tanto del huésped como del parásito), las cuales, como ya se ha mencionado, presentan propiedades inmunosupresoras, y de esta manera mantienen la inflamación.

En conclusión, debido a que existen varios grupos de investigación que coinciden en que la necrosis del tejido podría estar relacionada, más que con la capacidad lítica de la amiba con la presencia del proceso inflamatorio, estos hallazgos conducen a la posibilidad de que la inhibición selectiva de la enzima COX-2 pudiera

tener cierto valor terapéutico en la amibiasis hepática y/o facilitar el establecimiento de una respuesta inmune celular adecuada que facilite la adquisición de la respuesta de memoria.

## Referencias

- <sup>1</sup> VANE, J.R.: "Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs, *Nature*, Londres, 1971, pp. 231, 232-235.
- <sup>2</sup> XIE, W.; J.G. CHIPMAN; D.L. ROBERTSON; R.L. ERIKSON y D.L. SIMMONS: "Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing", *Proc Natl Acad Sci*, EEUU, 88 (1991), pp. 2692-2696.
- <sup>3</sup> KUJUBU, D.A.; B.S. FLETCHER; B.C. VARNUM; R.W. LIM y H.R. HERSCHMAN: "TIS 10, a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiss 3T3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase/cyclooxygenase homologue", *J Biol Chem*, 266 (1991), pp. 12866-12872.
- <sup>4</sup> KAWAMORI, T.; C.V. RAO; K. SEIBERT y B.S. REDDY: "Chemo-preventive activity of celecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, against colon carcinogenesis", *Cancer Res*, 58 (1998), pp. 409-412.
- <sup>5</sup> TSUJII, M.; S. KWANO; S. TSUJII; H. SAWAOKA; M. HORI y R.N. DU BOIS: "Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells", *Cell*, 93 (1998), pp. 705-716.
- <sup>6</sup> DE FREITAS, L.; M. MBOW; M. ESTAY; J. BLEYENBERG y R. TITUS: "Indomethacin treatment slows disease progression and enhances a Th1 response in susceptible BALB/c mice infected with *Leishmania major*", *Parasite Immunology*, 21 (1999), pp. 273-277.
- <sup>7</sup> MAHMOUD, M.R.; M.N. ZOHEIRY y N.M. NOSSEIR: "Effect of combined chemotherapy and anti-inflammatory drugs on murine schistosomiasis", *Arzneimittelforschung*, 52, 4 (2002), pp. 294-301.
- <sup>8</sup> CHADEE, K. y E. MEEROVITCH: "The pathogenesis of experimentally induced amebic liver abscess in the gerbil (*Meriones unguiculatus*)", *Am J Pathol.*, 117 (1984), pp. 71-80.
- <sup>9</sup> TSUTSUMI, V.; R. MENA-LÓPEZ; F. ANAYA-VELÁZQUEZ y A. MARTÍNEZ-PALOMO: "Cellular bases of experimental amebic liver abscess formation", *Am. J. Pathol.*, 117 (1984), pp. 81-91.
- <sup>10</sup> MARTÍNEZ-PALOMO, A.; V. TSUTSUMI; F. ANAYA-VELÁZQUEZ y A. GONZÁLEZ-ROBLES: "Ultrastructure of experimental intestinal invasive amebiasis", *Am. J. Trop. Med. Hyg*, 41 (1989), pp. 273-279.
- <sup>11</sup> SHIBAYAMA, M.; F. NAVARRO-GARCÍA; R. LÓPEZ-REVILLA; A. MARTÍNEZ-PALOMO y V. TSUTSUMI: "*In vivo* and *in vitro* experimental intestinal amebiasis in Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*)", *Parasitol. Res*, 83 (1997), pp. 170-176.
- <sup>12</sup> SALATA, R.A. y J.L. RAVDIN: "Review of the human immune mechanism directed against *Entamoeba histolytica*", *Rev Infect Dis*, 8, 2 (1986), pp. 269-273.
- <sup>13</sup> GUERRANT, R.L.; J. BRUSH; J.I. RAVDIN; J.A. SULLIVAN y G.L. MANDELL: "Interaction between *Entamoeba histolytica* and human polymorphonuclear neutrophils", *J. Infect. Dis*, 143 (1981), pp. 83-9.
- <sup>14</sup> TSUTSUMI, V.; R. MENA-LÓPEZ; F. ANAYA-VELÁZQUEZ, y A. MARTÍNEZ-PALOMO, artículo citado.
- <sup>15</sup> SÁNCHEZ-RAMÍREZ, B.; B. ESCALANTE; J.L. ROSALES-ENCINA y P. TALAMÁS-ROHANA: "Role of prostaglandin E<sub>2</sub> on amoebic liver abscess formation in hamsters", *Prostaglandins*, 53 (1997), pp. 411-421. ©



Péras.