

COXIBS EN LA ARTRITIS REMATOIDEA

Marina Soledad Delgado, Mariana Araceli Falivene, Juan Manuel Fernández Pérez
Dra. Lilian Marlene Mihal.

INTRODUCCION

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad crónica y multisistémica de etiología desconocida. El signo de esencia de la enfermedad es la capacidad de la inflamación sinovial, para producir una destrucción del cartílago con erosión ósea y deformidades articulares.

Ninguna de las intervenciones terapéuticas tiene carácter curativo, por lo tanto todas deben ser contempladas como medidas paliativas, encaminadas al alivio de signos y síntomas de la enfermedad, es decir la supresión inespecífica del proceso inflamatorio y la prevención de la lesión progresiva de las estructuras articulares.⁽¹⁾

Una de las medidas generales en el tratamiento médico de la AR es la utilización de la aspirina y otros AINEs para controlar los signos y síntomas del proceso inflamatorio local.⁽¹⁻²⁾

El mecanismo por el cual los AINEs producen sus efectos farmacológicos es la inhibición de la enzima ciclo-oxigenasa (COX).⁽²⁾

La COX, también conocida como H2-sintetasa, cataliza el primero de los dos pasos en la síntesis de prostaglandinas, tromboxanos y prostacilinas.⁽²⁾

Las prostaglandinas están implicadas en muchos procesos hemostáticos y son mediadores importantes de la inflamación.

La inhibición de la COX puede explicar muchos de los efectos farmacológicos y de los adversos de los AINEs.⁽²⁾

La COX-1 es la forma constitutiva responsable de la producción de prostaglandinas comprometidas en las señales de célula a célula y en las funciones celulares de mantenimiento, tales como la regulación de la homeostasis vascular y la coordinación de las acciones de las hormonas circulantes.⁽²⁾

La COX-2 es inducida en células activadas por la exposición a mediadores de la inflamación tales como citocinas y endotoxinas, y es responsable de la producción de prostanoides que median la inflamación, el dolor y la fiebre. La COX-2 se expresa también constitutivamente en los riñones y en partes del sistema nervioso central (SNC).⁽²⁾

Los inhibidores selectivos de la COX-2 también han recibido la denominación de "aspirinas mejoradas" y no están asociadas a los efectos colaterales de los AINEs convencionales.⁽²⁾

Esta afirmación se basó en la premisa de que los inhibidores selectivos de la COX-2 no

interferirían con las funciones fisiológicas relacionadas con la COX-1.⁽²⁾

La toxicidad asociada con la terapéutica con AINEs se debe, principalmente, a la inhibición de la COX-1, mientras que los efectos terapéuticos beneficiosos derivan de la inhibición de la enzima inducible COX-2.⁽²⁾

Los compuestos que inhiben de manera selectiva a la COX-2 son analgésicos y antiinflamatorios, y presentan menor toxicidad gástrica y renal, las que normalmente se asocian al uso de los AINEs.⁽²⁾

Existe considerable evidencia con respecto a que los inhibidores selectivos COX-2 causan significativamente menos complicaciones gastrointestinales que los AINEs no selectivos. Asimismo, debido a que la única isoforma presente en las plaquetas es la COX-1, los inhibidores selectivos de la COX-2 no tendrían que tener implicancias sobre la hemostasia.⁽²⁾

OBJETIVOS

- Comparar la eficacia de los coxibs (inhibidores selectivos de la COX-2) con otro AINEs en el tratamiento de la AR.
- Evaluar la incidencia de los efectos adversos de los coxibs contra otros AINEs en el tratamiento a largo plazo de la AR.

MATERIAL Y METODOS

Para la confección de esta revisión se utilizó bibliografía de medicina interna y ensayos clínicos controlados randomizados publicados entre el año 1998 y 2003 extraídos del buscador PubMed, utilizando las palabras claves *rheumatoid arthritis*, *COX-2*.

DESARROLLO

Los primeros inhibidores selectivos de la COX-2 (los coxibs) celecoxib, rofecoxib se encuentran disponibles para su uso clínico. El valdecoxib y el etoricoxib se encuentran en la actualidad sometidos a ensayos clínicos. El extremadamente corto lapso de tiempo transcurrido (aproximadamente una década) entre la identificación de las isoformas de COX y el desarrollo de éstas drogas es un logro remarkable.⁽²⁾

Geusens et al., en un ensayo controlado de doce semanas, compararon la eficacia y la tolerabilidad del rofecoxib 25 mg (n=360) y 50 mg (n=286) una vez por día contra el naproxeno 500 mg (n=142), 2 veces por día y el placebo (n=289) en el tratamiento de la AR. Llegaron a la conclusión de que el tratamiento con rofecoxib 25 mg una vez por día tenía si-

milar eficacia que el naproxeno sin que haya ventaja adicional con el rofecoxib. Ambos fueron bien tolerados.⁽³⁾

Otros autores como Bensen et al., demostraron que el uso de valdecoxib en dosis de 10 mg (n=209), 20 mg (n=212) y 40 mg (n=221) fueran bien tolerado y con eficacia mayor que el placebo e igual que el naproxeno 500 mg (n=226).⁽⁴⁾

En un ensayo de 12 semanas (n=448) se encontró que el etoricoxib 90 mg una vez por día es mas eficaz que el placebo e incluso que el naproxeno 500 mg dos veces por día para tratar a los pacientes con AR siendo bien tolerado.⁽⁵⁾

Con respecto a las dosis efectivas, se realizó un estudio multicéntrico, doble ciego, randomizado, después de ocho semanas de duración se encontró que el rofecoxib en dosis de 5 mg (n=168) no se diferencio del placebo (n=161), pero en dosis superiores de 25 mg (n=158) y 50 mg (n=171) demostraron mejoras clínicas significativas.⁽⁶⁾

Se sabe que la activación de COX-1 lleva a la liberación de la PGI₂ (prostaciclina), si ocurre en el endotelio, el efecto es antitrombogénico y cuando se libera por la mucosa gástrica es citoprotectiva. La inhibición de la producción de prostaglandinas citoprotectoras gástricas por las drogas tipo aspirina es la causa mas frecuente de ulceración gástrica y hemorragia digestiva. En los riñones las prostaglandinas se sintetizan principalmente en la corteza, medula y asa ascendente de Henle. Las prostaglandinas influyen varias funciones, incluso el flujo sanguíneo renal total, la distribución del flujo sanguíneo renal, la reabsorción de sodio y agua y la liberación de renina. Estas funciones, con la posible excepción de la liberación de renina, dependen de la COX-1, es por ello que las drogas tipo aspirina, pueden producir reducción de la tasa de filtración glomerular y a la excreción de sodio y agua, pudiendo llevar a problemas clínicos relevantes, como insuficiencia renal aguda, incremento de la presión arterial o pérdida del control farmacológico por retención de sodio.⁽⁷⁾

El celecoxib alcanza la eficacia analgésica y antiinflamatoria en la AR con la inhibición de la COX-2, sin demostrar ninguna evidencia de los efectos tóxicos de la inhibición de la COX-1. En dos ensayos el celecoxib fue mas eficaz en el tratamiento de signos y síntomas de la AR que el placebo. En el estudio endoscopico del tracto superior gastrointestinal con el uso del celecoxib o placebo, no se registraron ningún caso con ulcera comparado en seis casos (n=32) con uso de naproxeno. En el estudio de los efectos plaquetarios, el celecoxib no produjo ningún efecto en la agregación pla-

quetaria ni en los niveles del tromboxano B2 comparado con la aspirina.⁽⁸⁾

Los estudios de Simon et al.⁽⁹⁾ (n=668), Goldstein et al.⁽¹⁰⁾ (n=537) compararon el celecoxib con el naproxeno. El estudio de Emery et al.⁽¹¹⁾ (n=655) comparó el celecoxib con diclofenac y el de Hawkey et al.⁽¹²⁾ (n=660) evaluó el rofecoxib versus placebo; arribando todos a la conclusión de que los coxibs demostraron menor incidencia de úlceras gastroduodenales diagnosticadas mediante endoscopia en relación a los AINEs en el tratamiento a largo plazo de los pacientes con AR.

CONCLUSION

La AR es una enfermedad inflamatoria crónica multisistémica que provoca destrucción del cartilago con erosión ósea y deformidades articulares. Su terapia tiene como objetivo controlar sus signos y síntomas mediante el uso de AINEs convencionales.

Recientemente ha surgido un grupo de aspirinas mejoradas, los coxibs, que demostraron tener similar eficacia que los AINEs existentes en el tratamiento de la artritis reumatoidea, pero con la ventaja de presentar menor efectos adversos (menor incidencia de úlceras gastroduodenales, menor efectos trombogénico y de alteraciones renales), debido a la inhibición selectiva de la COX-2, sin interferir con las funciones fisiológicas de la COX-1.

BIBLIOGRAFIA

1. Lipsky PE. Artritis reumatoide. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, y col., ed. Principios de medicina interna. 14ta. Ed. México DF: Compañía Editorial Ultra SA., 1998:vol 2:2135-2145.
2. Bovill JG. Farmacología y acciones clínicas de los AINEs COX-2 Selectivos. [en línea] 2002 [fecha de acceso 10 de noviembre de 2003]. URL disponible en:http://www.medens.com/encuentro/temas/aines_cox2_default.htm
3. Geusens PP, Truitt K, Sfikakis P, Zhao PL, DeTora L, Shingo S, et al. A placebo and active comparator-controlled trial of rofecoxib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2002; 31:230-238.
4. Bensen W, Weaver A, Espinoza L, Zhao WW, Riley W, Paperiello B, et al. Efficacy and safety of valdecoxib in treating the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: a randomized, controlled comparison with placebo and naproxen. *Rheumatology* 2002; 41:1008-1016.
5. Matsumoto AK, Melian A, Mandel DR, McIlwain HH, Borenstein D, Zhao PL, et al. A randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29:1623-1630.
6. Schnitzer TJ, Truitt K, Fleischmann R, Dalgin P, Block J, Zeng Q, et al. The safety profile, tolerability, and effective dose range of rofecoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. Phase II Rofecoxib Rheumatoid Arthritis Study Group. *Clin Ther* 1999; 21:1688-1702.
7. Valsecia ME, Malgor LA. Prostaglandinas y productos relacionados. En: Malgor LA, Valsecia ME, ed. Farmacología médica. 2da. Ed. Corrientes: Ediciones Donato/Farm, 1999:vol 4:93:111.
8. Simon LS, Lanza FL, Lipsky PE, Hubbard RC, Talwalker S, Schwartz BD, et al. Preliminary study of the safety and efficacy of SC-58635, a novel cyclooxy-

- genase 2 inhibitor: efficacy and safety in two placebo-controlled trials in osteoarthritis and rheumatoid arthritis, and studies of gastrointestinal and platelet effects. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1591-1602.
9. Simon LS, Weaver AL, Graham DY, Kivitz AJ, Lipsky PE, Hubbard RC, et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282:1921-1928.
 10. Goldstein JL, Correa P, Zhao WW, Burr AM, Hubbard RC, Verburg KM, et al. Reduced incidence of gastroduodenal ulcers with celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, compared to naproxen in patients with arthritis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:1019-1027.
 11. Emery P, Zeidler H, Kvien TK, Guslandi M, Naudin R, Stead H, et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet* 1999; 354:2106-2111.
 12. Hawkey CJ, Laine L, Simon T, Quan H, Shingo S, Evans J. Incidence of gastroduodenal ulcers in patients with rheumatoid arthritis after 12 weeks of rofecoxib, naproxen, or placebo: a multicentre, randomised, double blind study. *Gut* 2003; 52:820-826.