



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

UTILIDAD DE LOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE COX-2, COMO CELECOXIB, EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2020

Autor: Pedro Miguel Fernández Martínez

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Juan Antonio Reig Maciá

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. ANTECEDENTES HISTÓRICOS	4
3. INTRODUCCIÓN.....	7
3.1. ¿Qué son los COXIBS y en particular cómo ha surgido el celecoxib? ..	7
4. ¿QUÉ EVIDENCIAS EXISTEN DE SU POSIBLE UTILIDAD EN CÁNCER?.....	9
4.1. ¿Existen cocktails entre celecoxib y quimioterápicos?.....	14
4.2. Últimos hallazgos	15
5. ¿QUÉ TIPOS DE TUMORES PUEDEN SER SUSCEPTIBLES DE TRATAMIENTO?.....	17
6. ¿EXISTEN PROBLEMAS TOXICOLÓGICOS DE ESTE FÁRMACO? ¿HAY SOLUCIONES?.....	18
6.1. Riesgo cardiovascular de los AINEs	18
6.2. Mecanismo de aumento de la presión arterial y riesgo de insuficiencia cardíaca	19
6.3. Mecanismo protrombótico	20
6.4. Principales evidencias clínicas de toxicidad en AINEs.....	21
7. BIBLIOGRAFÍA.....	24

1. RESUMEN

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son los fármacos más utilizados desde hace décadas. El descubrimiento de dos posibles dianas ciclooxigenasa-1, constitutiva (COX-1) y ciclooxigenasa-2, inducible (COX-2), hizo que la investigación farmacológica se centrara en esta última con menores efectos secundarios, pero con ciertos problemas iniciales de toxicidad cardiovascular. Así se llegó hasta los inhibidores selectivos de COX-2 (Coxibs), un grupo de fármacos capaz de aportar efectos antiinflamatorios, pero dejando a un lado los efectos adversos de los AINEs asociados al bloqueo de la COX-1.

Este es un trabajo de revisión bibliográfica que ha pretendido valorar la utilidad de los coxibs, concretamente del celecoxib, en el tratamiento de algunos tipos de cáncer. Para ello se ha realizado una búsqueda en bases de datos, principalmente PubMed del NIH, con unos criterios específicos para incluir y descartar los artículos más concluyentes.

La idea sobre la posible utilidad del celecoxib en el tratamiento del cáncer, tiene su base en estudios clínicos y en la observación de sobreexpresión de COX-2 en determinados tumores.

Los resultados de esta revisión permiten concluir varias cuestiones interesantes:

- 1.- El celecoxib tiene efectos apoptóticos que aparentemente no están relacionados con su efecto sobre COX-2.
- 2.- Se observa que el efecto apoptótico es debido al descenso de proteínas anti-apoptóticas como Bcl-2 o Bcl-xL.
- 3.- Existen datos que permiten sugerir efectos terapéuticos en el tratamiento de diferentes tumores, tales como cáncer colorrectal y el cáncer de mama.
- 4.- Su utilidad puede derivarse de su presencia en determinadas aproximaciones terapéuticas que permiten favorecer la llegada de fármacos antitumorales a los tejidos afectados.

5.- Los efectos toxicológicos inicialmente observados en los primeros coxibs, no se observan en el celecoxib que podría, por tanto, emplearse en tratamientos antitumorales con ciertas garantías a dosis establecidas.

2. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El descubrimiento de los antiinflamatorios no esteroideos viene precedido del uso de ungüentos e infusiones hechos con la corteza del álamo y el sauce o las hojas del mirto. Todas estas plantas tienen un componente en común, el ácido salicílico. Sin saberlo, sanadores y curanderos estaban utilizando el primer antiinflamatorio de la historia. Fue a finales del siglo XIX, concretamente en 1890, cuando el ácido salicílico fue sintetizado por primera vez.



FIGURA 1: Desarrollo del ácido acetil salicílico a partir del origen natural de la salicina.

Desde éste descubrimiento, el objetivo principal se centró en desarrollar nuevas moléculas que mejoraran en eficacia y seguridad a sus predecesoras. La línea evolutiva avanzó con rapidez, y pronto hubo una gran variedad de antiinflamatorios no esteroideos.

El siguiente paso sería entender el funcionamiento de éstas moléculas. Tras la Segunda Guerra Mundial se estableció que los AINEs (antiinflamatorio no esteroideo) interfieren en el proceso de síntesis de prostaglandinas (PG) a partir de ácido araquidónico, por el bloqueo de la enzima ciclooxigenasa (COX). Los AINEs surgieron a principios de la década de 1960, además, el término AINE fue acuñado por Paulus y Whitehouse en 1973 (1). Los AINEs son los fármacos más aceptados, debido a sus propiedades “3A” (analgésico-antipirético-antiinflamatorio) (2). Este descubrimiento puso a la COX en el centro de la investigación para evolución de este grupo.

Los efectos beneficiosos de los AINEs en humanos afectados por inflamación, dolor y fiebre han sido documentados desde hace siglos, pero también es necesario asociar a éstos, efectos secundarios peligrosos que incluyen toxicidad en el hígado, riñones, aparato digestivo y sistema nervioso central. Y es que algunos de estos efectos perjudiciales también están asociados al bloqueo de la COX. Fue entonces cuando toda la investigación se centró en dilucidar el papel que desempeñan las prostaglandinas en el proceso de inflamación, y surgió la idea de la existencia de dos tipos de COXs.

A principios de los años 90, se descubrió la existencia de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), una enzima cuya homología respecto a su hermana COX-1 es de un 60%, pero con un patrón de regulación y distribución en tejidos muy diferente (3). Al contrario que COX-1, la COX-2 es una enzima que se encuentra de forma constitutiva en muy pocos tejidos, pero posee un carácter fuertemente inducible. Todo esto, entre otras muchas cosas, hizo que los investigadores pensasen que los efectos beneficiosos de los AINEs eran consecuencia del bloqueo de esta nueva enzima COX-2, y consecuentemente atribuyesen los efectos no deseados al bloqueo de la COX-1.

TABLA 1: Características diferenciales de las dos isoformas de la ciclooxigenasa, COX-1 y COX-2.

Característica	COX-1	COX-2
Regulación	Constitutiva	Constitutiva en el cerebro, inducible en el resto de órganos
Capacidad de incrementar su expresión	2 a 4 veces	10 a 80 veces
Tamaño del gen	22,5 kb, 11 exones	8,3 kb, 10 exones
Localización cromosómica	Cromosoma 9	Cromosoma 1
Localización celular	Retículo endoplásmico	Retículo endoplásmico y membrana nuclear
Sustrato	Ácido araquidónico	Ácido araquidónico y algunos ácidos grasos

Tras esta serie de estudios, apareció por primera vez la idea de desarrollar un grupo de fármacos que bloquease de forma selectiva la COX-2. Fue aquí donde el término COXIBS aparece para dar nombre a este grupo, los inhibidores selectivos de la COX-2. Estos fármacos no solo tendrían las propiedades antiinflamatoria, analgésica y antipirética de los AINEs no selectivos, sino que además se evitarían los efectos perjudiciales asociados a la inhibición de COX-1, por lo que presentarían un perfil de seguridad mucho mejor.

3. INTRODUCCIÓN

3.1. ¿Qué son los COXIBS y en particular cómo ha surgido el celecoxib?

Los COXIBS, como se ha mencionado, son un grupo de fármacos perteneciente a los AINEs de segunda generación, es decir, los inhibidores selectivos de la COX-2. Los COXIBS surgen a partir de la necesidad de eliminar los efectos secundarios derivados del bloqueo de forma inespecífica de la COX, manteniendo la actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética. Cuando a principios de 1990 los investigadores descubrieron la existencia de la enzima ciclooxigenasa 2, ésta se convirtió en un nuevo filón para la investigación.

Para empezar, aunque compartía un 60% de homología con la COX-1, la COX-2 solo se encontraba de forma constitutiva en muy pocos tejidos, y su expresión se daba de forma inducible con un amplio rango de agonistas, como por ejemplo citoquinas, factores de crecimiento, promotores tumorales, virus o lipopolisacáridos bacterianos. La inducibilidad de la COX-2 y su inhibición por los esteroides antiinflamatorios, sugirieron que la COX-2 era el verdadero objetivo molecular de los efectos antiinflamatorios de los AINEs. Además, que la COX-1 se hallase en el tracto gastrointestinal llevó a los investigadores a pensar que no solo la inhibición de la COX-2 era la responsable de los efectos antiinflamatorios, sino que adicionalmente, la inhibición de la COX-1 era la responsable de la aparición de efectos secundarios no deseados (4). Por tanto, el desarrollo de fármacos que inhibiesen de forma específica la COX-2, fue un objetivo altamente atractivo que varias compañías farmacéuticas empezaron a investigar.

El celecoxib es una molécula farmacológica que fue desarrollada por G.D Searle (posteriormente fusionada con Pfizer) y que fue registrada como medicamento con el nombre comercial Celebrex, cuyo uso para artritis reumatoide y osteoartritis fue aprobado por la FDA en 1998 (5). Esta molécula surge concretamente durante el desarrollo clínico de los inhibidores de la COX-

2, después de realizar numerosos estudios de estructura-actividad que revelaron la estructura clave para la selectividad de COX-2: dos anillos aromáticos unidos a un heterociclo o carbociclo y una sulfonamida o sulfona, sustituida en la posición *para* de uno de los anillos.

Celecoxib fue diseñado para encajar de forma selectiva en el sitio activo de la COX-2, por lo que entra dentro de las características necesarias, ya que es una 4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil) pirazol-1-il] benzeno sulfonamida.

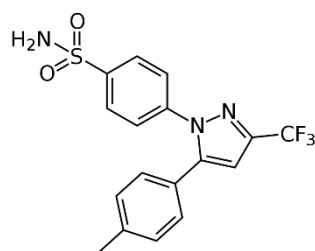


FIGURA 2: molécula del celecoxib.

La identidad general en una especie dada de COX-1 y COX-2 es aproximadamente del 60%, y la identidad en el sitio activo es mayor (~85%), lo que limita las posibles interacciones que pueden dar lugar a la selectividad.

A pesar de la alta homología entre las dos enzimas, el sitio activo COX-2 es más grande en aproximadamente un 27%. Esto se debe a un bolsillo lateral fuera del canal principal del sitio activo, que es más accesible en COX-2 que en COX-1. El bolsillo lateral está bordeado por un residuo Valina (Val-523) en COX-2 y por un residuo Isoleucina en COX-1 (Ile-523). Esta sutil diferencia permite una unión más estrecha del grupo sulfonamida o sulfona de los diarilheterociclos como celecoxib en el bolsillo lateral de COX-2. Otra diferencia conservada en los bolsillos laterales de las ciclooxigenasas es Arg-513 en COX-2, e His-513 en COX-1. Esta diferencia en la posición 513 contribuye de alguna manera a la selectividad de COX-2 por parte de los diarilheterociclos, pero es un factor más significativo si cabe en la capacidad de COX-2 para utilizar derivados de amida y éster de ácido araquidónico como sustratos (6) (5).

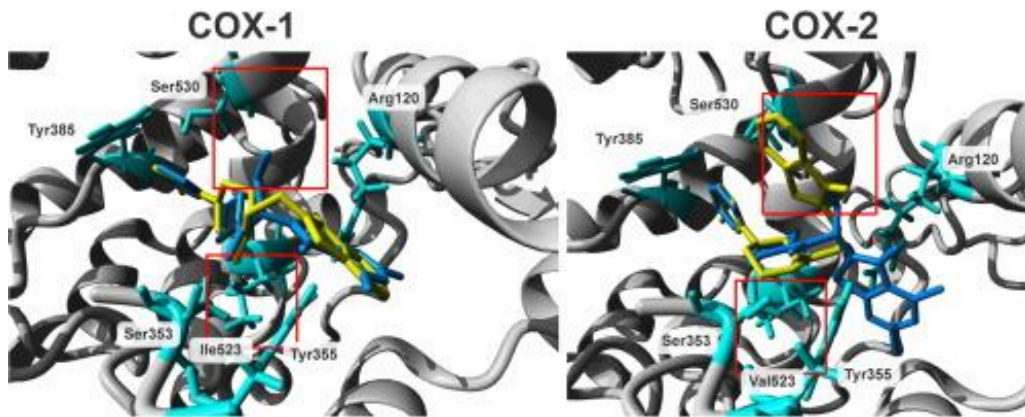


FIGURA 3: *Diferencias estructurales entre COX-1 y COX-2.*

4. ¿QUÉ EVIDENCIAS EXISTEN DE SU POSIBLE UTILIDAD EN CÁNCER?

Al contrario que en el desarrollo de la mayoría de nuevos tratamientos oncológicos, donde primero acontece el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas, la estrategia de inhibir la ciclooxygenasa 2 (COX-2) con el fin de prevenir o tratar diferentes neoplasias ha seguido el proceso inverso. Fueron en primer lugar las observaciones clínicas y los estudios poblacionales de cohortes los que sugirieron que el uso de AINEs se asociaba a una menor incidencia de cáncer colorrectal (CCR), entre otras.

Al principio, las evidencias se basaron en estudios de casos y controles, y de cohortes. De los 15 estudios que se habían publicado hasta 2003, en 9 de ellos se observaba una disminución del riesgo de presentar esta neoplasia. Además, en 5 de los 6 estudios de cohortes también se observaba una reducción del 30-40% en la incidencia de CCR (7) (8).

Por el contrario, el único ensayo clínico aleatorizado que se había llevado a cabo hasta la fecha mencionada, no confirmó dichos resultados. Sin embargo, es importante señalar que este estudio se interrumpió a los 4 años de seguimiento dado que existían diferencias en la prevención del infarto, objetivo

principal del estudio. Esta finalización precoz puede justificar la ausencia de diferencias en relación con la incidencia de CCR, sobre todo teniendo en cuenta que el proceso de transformación y progresión tumoral es largo (9).

Por otro lado, tras realizar estudios de expresión génica tanto en el ARN como en la proteína COX-2, se demostró que existía sobreexpresión de la misma en más del 85% de las muestras de CCR humano, así como en más del 50% de los adenomas colorrectales. También se observó una sobreexpresión de esta isoenzima en adenomas desarrollados en modelos experimentales de poliposis adenomatosa o de carcinoma de colon inducido por carcinógenos químicos. Además, en ambos modelos experimentales se demostró que la administración de celecoxib induce una disminución de la incidencia y la multiplicidad de las neoplasias colorrectales.

La sobreexpresión de COX-2 aparece en varios pasos de la tumorigénesis, desde la hipergénesis (aumento anormal en tejidos orgánicos o etapa neoplásica temprana) hasta metástasis. Esta regulación positiva de COX-2 en los tejidos neoplásicos, está directamente relacionada con el aumento de los niveles de prostaglandinas, resultando en una proliferación de las células tumorales. El hecho de poder regular dicha sobreexpresión, suprimiría los niveles excesivos de prostaglandinas, y consecuentemente se podría obtener un control en el crecimiento celular anormal mediante apoptosis.

Sin embargo, más tarde se hizo cada vez más claro que los efectos pro-apoptóticos de celecoxib no se debían principalmente a la inhibición de la COX-2. Esta suposición fue respaldada por los siguientes hallazgos:

- Numerosos informes demostraron que celecoxib induce la apoptosis en las células COX-2 negativas.
- Usando construcciones anti sentido o RNAi para alterar la expresión de COX-2, se demostró que la inhibición de COX-2 no es necesaria para los efectos de celecoxib en la inducción de apoptosis.

- Los derivados estructurales de celecoxib que no inhiben la COX-2 (2,5-dimetilcelecoxib (DMC)), indujeron apoptosis con una potencia similar o superior en comparación con celecoxib.

Y lo que podría ser aún más importante, la inducción de la apoptosis de células tumorales no es una característica de todos los COXIBS, ya que parece estar restringida a celecoxib y a su derivado 2,5-dimetilcelecoxib (DMC) que carece de capacidad inhibitoria de COX-2 (10). Sin embargo, a pesar de la falta de actividad inhibitoria directa de la COX-2, DMC suprime eficientemente la producción de prostaglandinas, particularmente prostaglandina E2 (PGE 2). El análisis de los mecanismos moleculares, reveló que DMC inhibe la activación de la síntesis de prostaglandina, o bien, por aumento de la PGE-sintasa-1 microsómica, o bien, por el bloqueo de la expresión nuclear de (EGR1 (Early Growth Reponse)) y la represión de la actividad transcripcional del (factor nuclear kappa B (NF-kB)) (11).

Aunque el papel de la inhibición de PGE2 para los efectos antineoplásicos de DMC sigue sin estar claro, esta observación hace pensar en el uso de este compuesto como control para evaluar los efectos proapoptóticos independientes de COX-2.

Celecoxib actúa aparentemente a través de varias proteínas distintas de COX-2 que están involucradas en el control de la supervivencia celular, como SERCA, PDK-1 / Akt, y las proteínas antiapoptóticas survivina, Bcl-2 y Mcl-1. Sin embargo, aunque la inducción de apoptosis por celecoxib puede no depender de la presencia de COX-2, la expresión de COX-2 puede influir en la sensibilidad celular a celecoxib. Se ha descubierto que COX-2 promueve la resistencia a la apoptosis, por ejemplo alterando los niveles relativos de survivina y de proteínas pro y antiapoptóticas de la familia Bcl-2.

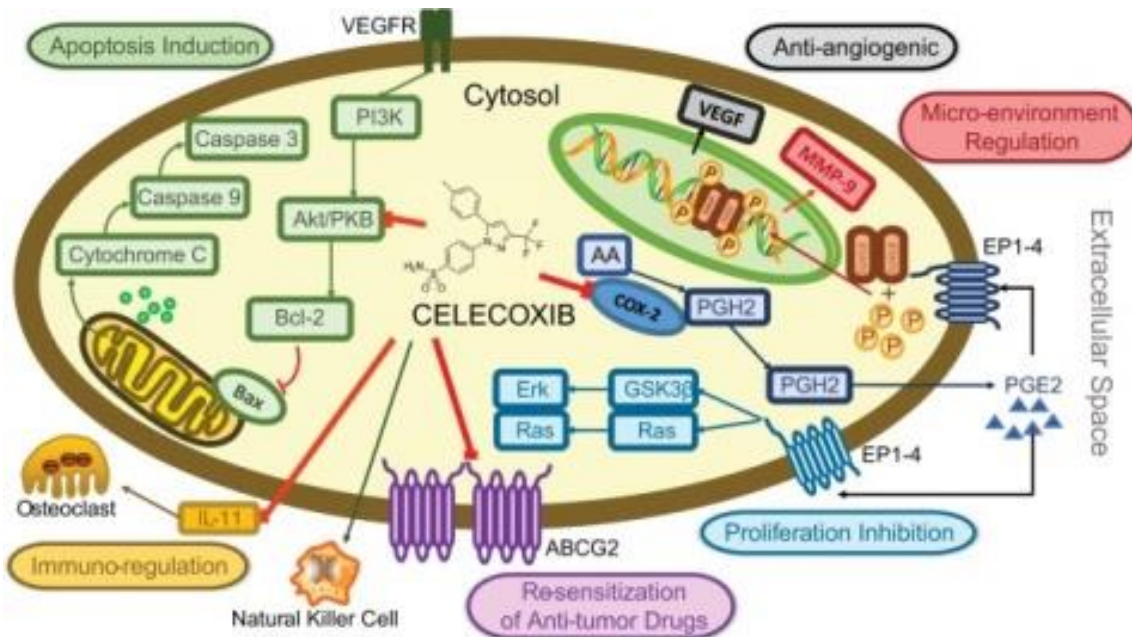


FIGURA 4: Diferentes mecanismos por los que celecoxib puede tener efectos anti tumorales.

Por lo tanto, celecoxib actúa como un fármaco bifuncional: aunque constituye un prototipo de fármacos que inducen la muerte celular independientemente de COX-2, en las células que expresan COX-2, la inhibición de COX-2 puede contribuir a los efectos citotóxicos de los fármacos. La inhibición de COX-2 puede ser particularmente importante para los efectos in vivo de celecoxib en tumores que expresan COX-2, porque la inhibición de COX-2 afecta la angiogénesis mediada por prostaglandinas en xenoinjertos y tumores recién formados (12).

Desde hace ya más de 20 años, se informó que los AINE tenían efectos contra el cáncer de colon. Numerosos estudios epidemiológicos y preclínicos / clínicos han demostrado que celecoxib, un inhibidor específico de la COX-2, está relacionado con la supresión de la proliferación de células cancerosas y la disminución de los incidentes de cáncer. Durante este tiempo, numerosas investigaciones han tratado de encontrar el mecanismo exacto por el que celecoxib presenta beneficios en la terapia anticancerígena (13).

Otro ejemplo muy representativo de los beneficios que éste fármaco aporta en la terapia oncológica, lo encontramos en el cáncer de mama.

El cáncer de mama (BC) es el cáncer más frecuente en las mujeres, el segundo cáncer más común en todo el mundo y la segunda causa principal de muertes relacionadas con el cáncer (14). Como ya ha sido mencionado anteriormente, varios estudios sugieren que la inflamación está asociada con el cáncer, y que existe una sólida correlación entre la manifestación de la inflamación y el progreso de las lesiones precancerosas en varios sitios anatómicos (15). Además, ha sido demostrado que las células cancerosas pueden explotar algunos componentes del proceso inflamatorio como citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) o del endotelio vascular (VEGF), para inducir angiogénesis, inhibir la apoptosis y mejorar la proliferación y metástasis de células tumorales (16).

La ciclooxigenasa 2 (COX-2) se ha convertido en uno de los objetivos anticancerígenos más estudiado, y a diferencia de la COX-1, es indetectable en el tejido mamario normal. Sin embargo, en el tejido tumoral se sobre expresa en un 40% y en el carcinoma ductal in situ (DCIS) se sobre expresa un 80% (17). Como ya sabemos, la COX-2 se encarga de hacer posible la conversión del ácido araquidónico (AA) en prostaglandina E2 (PGE2), la cual promueve la progresión tumoral en el cáncer de mama a través de diversos mecanismos, por ejemplo, supresión de la inmunidad antitumoral, migración, angiogénesis, entre otras (18).

Numerosas pruebas preclínicas sugieren que celecoxib puede proporcionar actividad quimiopreventiva con el cáncer de mama. Concretamente, dos estudios de casos y controles que incluían 323 (19) y 18368 (20) casos de cáncer de mama respectivamente, mostraron que con una dosis estándar de celecoxib de 200 mg/día durante más de 12 meses, se asoció con un riesgo significativamente menor de padecer cáncer de mama. Sin embargo, estos estudios presentaron diferentes odds ratio (OR) (20) lo que pudo estar causado por una mayor duración de un estudio, 2 años, frente al otro, 1 año.

A pesar de la eficacia mencionada anteriormente, aún es necesario estudiar los mecanismos antitumorales de este fármaco. Se cree que como inhibidor selectivo de la COX-2, tiene varios mecanismos antitumorales, entre los que se incluyen la inhibición de la proliferación, la inducción de apoptosis, la

inmunorregulación, la regulación del microambiente tumoral, el efecto antiangiogénico y la resensibilización de otros fármacos antitumorales. Además, las vías independientes de COX-2 también contribuyen al efecto antitumoral de celecoxib.

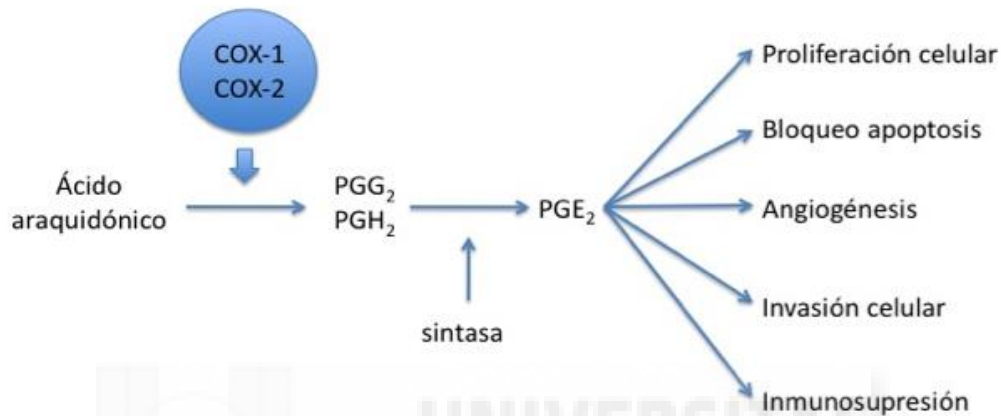


FIGURA 5: Síntesis desde ácido araquidónico hasta PGE₂.

4.1. ¿Existen cocktails entre celecoxib y quimioterápicos?

Teniendo en cuenta su propia competencia antitumoral y la resensibilización de otros fármacos antitumorales, celecoxib podría ser un candidato potencial para la terapia combinada. La investigación preclínica sugirió que el efecto antitumoral de varios agentes se puede mejorar mediante la combinación con celecoxib, incluidos doxorubicina y 5-fluorouracilo (5-FU) (21). En varios estudios de Fase II, la combinación de celecoxib y capecitabina, un profármaco administrado por vía oral de 5-FU, podría proporcionar una tasa de beneficio clínico de 42.1–47.5% y una inesperada reducción de la toxicidad respecto a la capecitabina sola, en pacientes con cáncer de mama metastásico. En un ensayo clínico de dos pasos en fase única, mono institucional, no aleatorizado, de fase II, celecoxib se combinó con

ciclofosfamida, y el beneficio clínico de esta combinación llegó al 55% en 20 pacientes con cáncer de mama avanzado (22).

Celecoxib también se puede integrar en regímenes de quimioterapia con múltiples fármacos, en los que la FEC (5-FU, epirubicina y ciclofosfamida) es la más común. Un estudio con 50 pacientes mostró que la FEC preoperatoria con celecoxib (FECC) podría proporcionar una tinción de menor intensidad para COX-2, Ki-67 y p53 en 90% de los pacientes, mientras que no se observó diferencia en el tamaño del tumor, el grado o el estado del ganglio linfático axilar (23). En un estudio de fase II, multicéntrico, abierto, de un solo brazo, 64 pacientes con cáncer de mama invasivo recibieron cuatro ciclos de FEC (500, 100, 500 mg / m²) seguidos de cuatro ciclos de docetaxel (100 mg / m²) con celecoxib (200 mg dos veces al día) como terapia neoadyuvante (TNA). Después de TNA, 43 pacientes lograron respuesta clínica completa y 13 lograron respuesta clínica parcial. Además, a pesar de los posibles efectos secundarios en el sistema cardíaco, se ha declarado que la seguridad cardíaca de celecoxib es aceptable (24).

4.2. Últimos hallazgos

Además, un estudio reciente realizado en ratones, ha demostrado que celecoxib es un excelente candidato para normalizar el microambiente tumoral y mejorar la administración de nanoterapéuticos tumorales en xenoinjertos A549 humanos (25).

La nanoterapéutica fue desarrollada para mejorar el beneficio terapéutico de los quimioterápicos mediante la acumulación de éstos en tejidos tumorales, sin llegar a tejidos normales. Sin embargo, las barreras que presenta el microambiente tumoral, como pueden ser la vasculatura tumoral anormal, la matriz extracelular abundante o los diferentes tipos de células estromales, conducen a una inevitable distribución heterogénea de los medicamentos nanoterapéuticos en los tumores (26).

Dicho estudio representa el primer momento en el que celecoxib ha sido propuesto para modular el microambiente tumoral y mejorar la administración de nanoterapéuticos tumorales utilizando como modelo, tumores pulmonares A549 derivados de humanos con un alto índice de vascularización y una matriz extracelular abundante, y paclitaxel (PTX) cargado en micelas de polietilenglicol-poliláctida (PEG-PLA) como modelo nanoterapéutico (27). Los efectos de celecoxib en el microambiente tumoral, incluida la normalización de los vasos tumorales, la alteración de la matriz extracelular tumoral, la reducción de fibroblastos asociados con el tumor y la mejora de la perfusión tumoral se investigaron mediante tinción con inmunofluorescencia. La mejora de la perfusión en los tejidos tumorales podría atribuirse a la reducción de fibroblastos asociados a tumores, la alteración de la excesiva matriz extracelular y a la normalización de los vasos tumorales mediante el tratamiento con celecoxib. En total, estos resultados verificaron que el tratamiento con celecoxib normalizó completamente el microambiente tumoral (28).

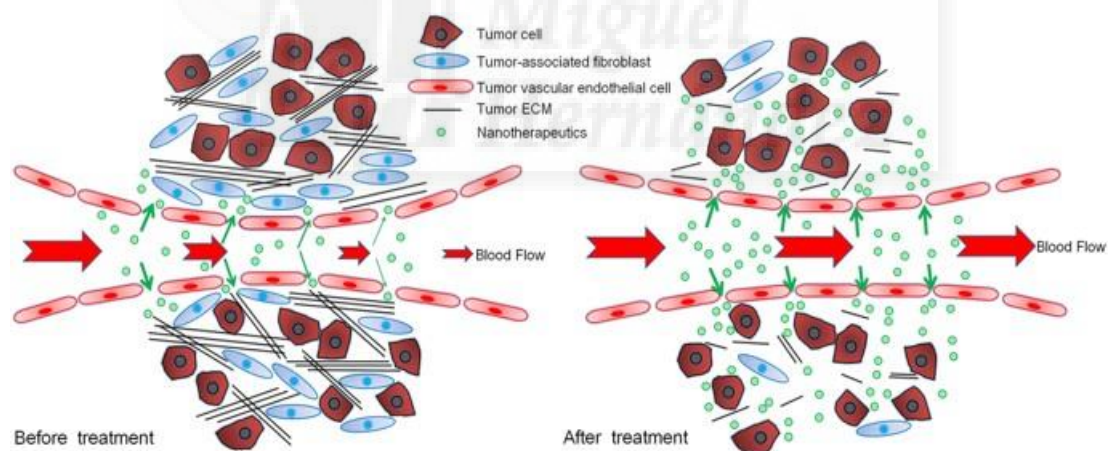


FIGURA 6: *Microambiente tumoral antes y después del tratamiento con celecoxib.*

Finalmente, se realizó un experimento de farmacodinamia para evaluar el efecto de inhibición del crecimiento de las nanoterapéuticas combinadas con celecoxib en los xenoinjertos tumorales A549. El efecto de inhibición del tratamiento con celecoxib sobre el crecimiento de la masa tumoral, se asoció estrechamente con la forma de dosificación, el tiempo o la ruta de

administración, los tipos de tumor, etc. Por ejemplo, cuando el tratamiento con celecoxib comenzó el día de la implantación de las células tumorales, el tratamiento con celecoxib oral (100 mg / kg / día) durante una semana podría suprimir significativamente el crecimiento tumoral en modelos de ratones con carcinoma pulmonar de Lewis, reflejando el papel crucial de la inflamación asociada a COX-2 en el crecimiento tumoral inicial (29). Sin embargo, a medida que crecen los xenoinjertos tumorales, el crecimiento tumoral puede no depender únicamente de la vía de señalización asociada a COX-2 y pueden ser necesarias dosis mucho más altas de celecoxib para interrumpir el crecimiento tumoral. Por lo tanto, el tratamiento con celecoxib oral a una dosis de 200 mg / kg / día durante dos semanas solo podría normalizar el microambiente tumoral, pero podría no ejercer casi ningún efecto sobre el crecimiento de la masa tumoral en dicho estudio (25).

5. ¿QUÉ TIPOS DE TUMORES PUEDEN SER SUSCEPTIBLES DE TRATAMIENTO?

Los resultados de importantes estudios revelan que la inflamación juega un papel importante en el inicio, desarrollo y agresividad de muchos tumores malignos.

La piedra angular para la investigación de los efectos que tenían los inhibidores selectivos de la COX-2 sobre las células cancerígenas, fue el descubrimiento de la sobreexpresión de la ya mencionada COX-2 en cánceres colorrectales. La sobreexpresión de esta enzima en células tumorales supuso el primer paso para el inicio de la investigación sobre los efectos de celecoxib en dichos tumores. Es por ello que a partir de esta deducción, se analizaron diversos tumores para contrastarla, y de igual forma se establecieron como tumores susceptibles de tratamiento con celecoxib. Entre ellos se encuentran los cánceres de piel, pulmón, mama, próstata, vejiga y páncreas (30).

Aun así, es importante remarcar que la sobreexpresión de la enzima solo es un motivo de sospecha para estudiar la acción de celecoxib en dicho tumor, pero esto no significa que sea la vía por la que actúa el fármaco.

TABLA 2: Lesiones que sobreexpresan ciclooxigenasa-2.

Órgano	Preneoplasia	Cáncer
Colon	Adenoma	Adenocarcinoma
Estómago	Metaplasia	Adenocarcinoma
Esófago	Esófago de Barret	Adenocarcinoma Carcinoma escamoso
Hígado	Hepatitis crónica	Hepatocarcinoma
Vías biliares	Hiperplasia ductal	Colangiocarcinoma
Páncreas	Neoplasia intraepitelial	Adenocarcinoma
Cabeza y cuello	Leucoplasia	Cardinoma escamoso
Pulmón	Hiperplasia adenomatosa atípica	Adenocarcinoma Carcinoma escamoso
Mama	Carcinoma ductal <i>in situ</i>	Adenocarcinoma
Vejiga	Displasia	Cardinoma transicional
Cérvix	Neoplasia intraepitelial	Carcinoma escamoso
Piel	Queratosis actínica	Cardinoma escamoso

6. ¿EXISTEN PROBLEMAS TOXICOLÓGICOS DE ESTE FÁRMACO? ¿HAY SOLUCIONES?

6.1. Riesgo cardiovascular de los AINEs

Desde los años 70 existen informes que relacionan a los AINEs con un aumento en los valores de presión arterial y casos de insuficiencia cardíaca. Varios estudios posteriores confirman ambas asociaciones (31) (32) (33). A partir del 2000, con la utilización de los *Coxibs*, se han acumulado evidencias del riesgo de eventos trombóticos graves, como infarto agudo de miocardio (IAM) y accidentes cerebro vasculares (ACV). En un principio se pensó que el

aumento del riesgo de eventos tromboticos era propio de los inhibidores selectivos COX-2, sin embargo, importantes metaanálisis de ensayos clínicos mostraron que también se observa con los AINEs tradicionales. Además, otros metaanálisis de estudios observacionales han asociado la utilización de los AINEs con arritmias.

Algunos estudios han analizado los mecanismos y magnitud del riesgo trombotico asociado al uso de AINEs, tratando de caracterizar los factores que lo determinan: Selectividad COX-2, dosis, duración de uso y riesgo cardiovascular (RCV) basal del paciente (31).



FIGURA 7: Selectividad de los AINEs por las enzimas ciclooxigenasa.

6.2. Mecanismo de aumento de la presión arterial y riesgo de insuficiencia cardíaca

Los AINEs selectivos de COX-2 se asocian con un incremento del riesgo de hipertensión arterial (HTA) e insuficiencia cardíaca (IC). El mecanismo implica las retenciones de sodio y la vasoconstricción, debidas principalmente a la inhibición de COX-2 de riñones y vasos, con disminución de los niveles de las prostaglandinas E_2 (PGE_2) e I_2 (PGI_2). A nivel de la medula renal la disminución de la PGE_2 se relaciona con la retención de sodio y agua. A nivel de la corteza renal la disminución de PGI_2 se asocia con disminución del flujo

sanguíneo renal y de la tasa de filtrado glomerular. Otro mecanismo propuesto que podría contribuir al incremento de riesgo de IC, es que la inhibición de COX-2 en los cardiomiocitos (con caída de PGE₂ y PGI₂) disminuiría la protección contra la injuria oxidativa y las arritmias. Todos los AINEs selectivos y no selectivos inhiben la COX-2 (34).

El mayor metaanálisis de ensayos clínicos controlados muestra que el uso prolongado de AINEs, independientemente de su selectividad, aumenta el doble el riesgo de hospitalización debido a IC (31).

En pacientes tratados por HTA que reciben AINEs se puede observar un aumento de hasta 5 a 6 mmHg en los valores de presión arterial media. Este aumento sufre amplias variaciones dependiendo de la edad del paciente, el AINE y el antihipertensivo utilizado. Incluso, en pacientes normotensos se ha observado un pequeño aumento de los valores de presión arterial (35).

Faltan datos para determinar cuál es la fracción del riesgo atribuible a la HTA por AINEs sobre la totalidad del incremento del RCV, aunque ese riesgo aumentaría con exposiciones prolongadas y dosis altas.

6.3. Mecanismo protrombótico

El endotelio vascular y las plaquetas tienen un rol importante en la regulación de la homeostasis vascular y fenómenos trombóticos. En el endotelio vascular se expresan ambas isoenzimas (COX-1 y COX-2) responsables de la síntesis de PGI₂, con efecto vasodilatador, inhibidor de la agregación plaquetaria y la acción antitrombótica. Las plaquetas solo expresan la COX-1, responsable de la producción del tromboxano (TXA₂) que aumenta la vasoconstricción, la agregación plaquetaria y la remodelación vascular y cardíaca. Es muy probable que el aumento de los procesos trombóticos provocado por los AINEs se deba en gran medida a la inhibición de la COX-2 endotelial, con disminución de la PGI₂ y un incremento relativo de los niveles de TXA₂ (36).

De esta forma, el perfil de RCV de cada AINE podría depender de la alteración relativa en los niveles de PGI₂ endotelial y TXA₂ plaquetario. Esto estaría determinado por el grado de selectividad COX-2 de cada fármaco, sin embargo, la dosis administrada, el tiempo de uso y el nivel basal de riesgo de cada paciente, también contribuirían.

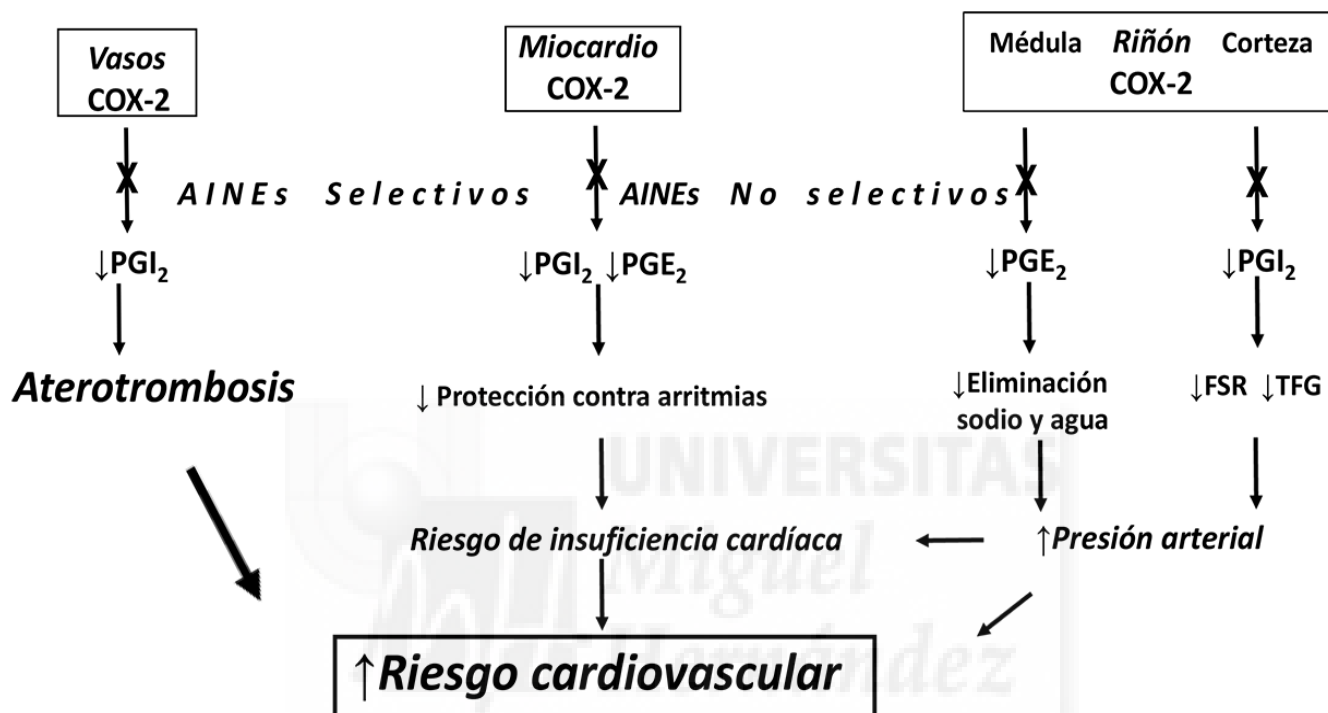


FIGURA 8: Mecanismos de toxicidad de los inhibidores de la COX-2

6.4. Principales evidencias clínicas de toxicidad en AINEs

En el año 2000, el estudio VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research) mostró por primera vez el aumento significativo de infarto agudo de miocardio (IAM) por el rofecoxib comparado con el naproxeno (0,4% vs. 0,1% respectivamente) (37).

En el año 2005, dos ensayos clínicos de *coxibs* contra placebo para la prevención de adenomas colónicos, uno con rofecoxib y otro con celecoxib, mostraron nuevamente un aumento del riesgo de eventos trombóticos. En el

primer estudio el grupo que recibió rofecoxib presentó casi el doble de riesgo que el grupo placebo. Estos nuevos datos, sumados a los del estudio VIGOR, condujeron a la suspensión del ensayo clínico, y al retiro voluntario del rofecoxib a nivel mundial por la compañía farmacéutica. El segundo estudio con celecoxib también debió suspenderse antes del tiempo establecido en el protocolo, debido a que en una variable compuesta (muerte de causa CV, IAM, ACV e IC) los grupos que recibieron 800 mg/día, 400 mg/día y placebo presentaron 3.4%, 2.3% y 1.0% de eventos, respectivamente (38).

Estos dos ensayos clínicos mostraron que dos *coxibs* estructuralmente no relacionados, se asocian a un aumento del riesgo de eventos trombóticos. Además, el estudio con celecoxib sugirió un efecto dosis dependiente.

En 2006, se publicó un metaanálisis de ensayos clínicos controlados que demostró que los AINEs tradicionales también pueden aumentar el riesgo de eventos CV graves. Los autores concluyeron que los inhibidores selectivos COX-2, al igual que altas dosis de diclofenaco y posiblemente ibuprofeno, aumenta moderadamente el riesgo de eventos vasculares. Sin embargo, altas dosis (1000mg/día) de naproxeno no se asociaron a tal exceso de riesgo (39).

En 2011, un metaanálisis en red de ensayos clínicos controlados aleatorizados de gran escala mostró que el naproxeno estaba asociado a un menor RCV que los *coxibs*, el diclofenaco o el ibuprofeno (40).

En el año 2013, se publicó el estudio Coxib and traditional NSAID Trialists Collaboration (CNT), el mayor metaanálisis de ensayos clínicos que analizó los datos individuales de los participantes (31), brindando sólida evidencia. Este estudio mostró que el diclofenaco en dosis de 150 mg/día, y los *coxibs* en conjunto (celecoxib, rofecoxib, etoricoxib y lumiracoxib), incrementan el riesgo de eventos vasculares mayores (IAM y ACV no fatal o muerte de causa vascular) en más de un tercio, debido principalmente al aumento del IAM no fatal.

Este metaanálisis (31) muestra que el riesgo vascular de los *coxibs* aumenta en forma dosis dependiente, apoyando la hipótesis de que cuanto mayor es el grado de inhibición de la COX-2, mayor es el riesgo. Celecoxib en

dosis de 200 mg/día parece tener un riesgo similar al placebo, aunque el resultado tiene una gran imprecisión (amplio intervalo de confianza del 95%).

Se estima que administrar un *coxib* o diclofenaco (150 mg/día) en lugar de placebo causa 3 eventos CV adicionales por cada 1000 pacientes/año, principalmente IAM, y uno de ellos mortal. En pacientes con RCV basal alto se ha calculado que recibir un *coxib* o diclofenaco en lugar de placebo provocaría de 7 a 8 eventos adicionales, dos de ellos mortales (31).

Por pedido de la EMA y de la FDA fueron diseñados dos ensayos clínicos, con el objetivo principal de evaluar el RCV del celecoxib comparado con los AINEs tradicionales.

En el estudio SCOT (41) (The Standard Care vs. Celecoxib Outcome Trial) pacientes sin diagnóstico de enfermedad CV, con 60 años o más, la mayoría con osteoartritis (OA), que recibían AINEs tradicionales en forma crónica, fueron aleatorizados a cambiar por celecoxib o continuar con el tratamiento previo. Los eventos CV fueron frecuentes y similares en ambos grupos, debido a las debilidades metodológicas del estudio, entre ellas, el limitado poder estadístico (pocos eventos en ambos grupos), las diferencias en las tasas de retiro de los pacientes (mayor en el grupo de celecoxib) y las dosis bajas comparadas, no se pueden establecer conclusiones.

El ensayo PRECISION (42) (Prospective Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen or Naproxen) al igual que el SCOT fue un estudio de no inferioridad que evaluó la seguridad CV de celecoxib en pacientes de mayor riesgo cardíaco. Sin embargo presenta limitaciones y observaciones metodológicas que no permiten establecer conclusiones definitivas, no agrega información relevante al CNT y posiblemente no modifique la práctica clínica.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. *Nonsteroid anti-inflammatory agents*. **Paulus, H.E and Whitehouse, M.W.** 1973, *Annu. Rev. Pharmacol.* 13, pp. 107-125.
2. *FDA labeling of NSAIDs: review of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cardiovascular disease*. **P. Pirlamarla, R.M. Bond,** 2016, *Trends Cardiovasc. Med.* 26, pp. 675-680.
3. *Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology*. **Smith, WL, DeWitt, DL, Garavito, RM.** 2000, *Annu. Rev. Biochem.*, pp. 145-82.
4. *Pharmacological profiles of the PGH synthase-1 and PG synthase-2*. **Meade, EA, Smith, WL, DeWitt, DL.** Montreal : s.n., 1992. 8th Int. Conf. Prostaglandins Relat. Compd.
5. *A journey of celecoxib from pain to cancer*. **Pratiksha Saxena, Pramod k. Sharma, Priyank Purohit.** 2020, *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*.
6. **Marnett, Lawrence J.** annual reviews. [Online] 22 3 2020.
<https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.pharmtox.011008.145638>.
7. *Aspirin use and lung, colon and breast cancer incidence in a prospective study*. **Schreinemachers DM, Everson RB.** 1994, *Epidemiology*, pp. 138-46.
8. *Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and incidence of colorectal cancer*. **Smalley W, Ray WA, Daugherty J, Griffin MR.** 1999, *Arch Intern Med*, pp. 161-6.
9. *Aspirin use and colorectal cancer: Post-trial follow-up data from the Physicians Health Study*. **Stümer T, Glynn RJ, Min Lee I, Manson JE, Burin JE, Hennekens CH.** 1998, *Ann Intern Med*, pp. 713-20.
10. *The anti-proliferative potency of celecoxib is not a class effect of coxibs*. **S. Schiffmann, T.J. Maier, I. Wobst, A. Janssen, H. Corban-Wilhelm, C. Angioni, G. Geisslinger, S. Grosch.** 2008, *Biochem. Pharmacol.*, pp. 179-187.
11. *Dimethylcelecoxib inhibits mPGES-1 promoter activity by influencing EGR1 and NF-kappaB*. **K. Deckmann, F. Rorsch, R. Steri, M. Schubert-Zsilavec, G. Geisslinger, S. Grosch.** 2010, *Biochem. Pharmacol.*, pp. 1365-1372.
12. *Cyclooxygenase-2 and prostaglandin E(2) receptor EP(2)-dependent angiogenesis in Apc(Delta716) mouse intestinal polyps*. **H. Seno, M. Oshima, T. O. Ishikawa, H. Oshima, K. Takaku, T. Chiba, S. Narumiya, M. M. Taketo.** 2002, *Cancer Res.*, pp. 506-511.
13. *Celecoxib in breast cancer prevention and therapy*. **Jieqing Li, Qiongyu Hao, Wei Cao, Jaydutt V Vadgama, Yong Wu.** 2018, *Cancer Management and Research*.
14. *Breast cancer risk-assessment models*. **Evans DG, Howell A.** 2007, *Br Cancer Res*.
15. *Anti-inflammatory Agents for Cancer Therapy*. **Rayburn E, Ezell SJ, Zhang R.** 2009, *Mol Cell Pharmacol.*, pp. 29-43.
16. *Inflammation and cancer*. **Coussens LM, Werb Z.** 2002, *Nature*, pp. 860-867.

17. *Cyclooxygenase Inhibitors Suppress Aromatase Expression and Activity in Breast Cancer Cells.* **Diaz-Cruz ES, Shapiro CL, Brueggemeier RW.** 2005, *J Clin Endocrinol Metab.*, pp. 2563-2570.
18. *Breast cancer, its recurrence, and patient survival in relation to tumor prostaglandins.* **Bennett A, Berstock DA, Carroll MA, Stamford IF, Wilson AJ.** 1983, *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res.*, pp. 299-302.
19. *Reduction in the risk of human breast cancer by selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors.* **Harris RE, Beebe-Donk J, Alshafie GA.** 2006, *BMC Cancer.*
20. *Selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors and breast cancer risk.* **Ashok V, Dash C, Rohan TE, Sprafka JM, Terry PD.** 2011, *Breast.*, pp. 66-70.
21. *Synergistic antitumor effects of celecoxib with 5-fluorouracil depend on IFN- γ .* **Irire T, Tsuji S, et al.** 2007, *Int J Cancer*, pp. 878-883.
22. *Metastatic breast cancer patients treated with low-dose metronomic chemotherapy with cyclophosphamide and celecoxib: clinical outcomes and biomarkers of response.* **Perroud HA, Alasino CM, Rico MJ, et al.** 2016, *Cancer Chemother Pharmacol*, pp. 365-374.
23. *Study of COX-2, Ki67, and p53 expression to predict effectiveness of 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide with celecoxib treatment in breast cancer patients.* **Chow LW, Loo WT, Wai CC, Lui EL, Zhu L, Toi M.** 2005, *Biomed Pharmacother*, pp. 298-301.
24. *Acceptable cardiac safety profile of neoadjuvant 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide and celecoxib (FEC-C) for breast cancer: a subanalysis of biomarkers for cardiac injury.* **Chow LW, Loo WT, Yip AY, Ng EI.** 2013, *Int J Biol Markers*, pp. 32-37.
25. *Celecoxib normalizes the tumor microenvironment and enhances small nanotherapeutics delivery to A549 tumors in nude mice.* **Bo Zhang, Kai Jin, Ting Jiang, Lanting Wang, Shun Shen, Zimiao Luo, Yanyan Tuo, Xianping Liu, Yu Hu & Zhiqing Pang.** 2017, *Scientific Reports.*
26. *Delivering nanomedicine to solid tumors.* **Jain, R. K. & Stylianopoulos, T.** 2010, *Nat. Rev. Clin. Oncol*, pp. 653-664.
27. *Fibrin degradation by rtPA enhances the delivery of nanotherapeutics to A549 tumors in nude mice.* **Zhang, B. et al.** 2016, *Biomaterials*, pp. 63-71.
28. *A phase II study of celecoxib in combination with paclitaxel, carboplatin, and radiotherapy for patients with inoperable stage IIIA/B non-small cell lung cancer.* **Mutter, R. et al.** 2009, *Clin Cancer Res*, pp. 2158-2165.
29. *Polymeric micelles loaded with platinum anticancer drugs target preangiogenic micrometastatic niches associated with inflammation.* **Wu, H. et al.** 2014, *J. Control Release*, pp. 1-10.
30. *Implicación de ciclooxigenasa 2 en el cáncer: utilidad de los coxib.* **A. Castells, F. Rodríguez-Moranta y A. Soriano.** 2003, *Rev Esp Reumatol*, pp. 386-392.
31. *Coxib and traditional NSAID Trialists (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Meta-analyses of individual participant data from randomized trials.* **C Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al.** 2013, *Lancet*, pp. 769-79.

32. *A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure.* **Pope JE, Anderson JJ, Felson DT.** 1993, Arch Intern Med, pp. 477-84.
33. *Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure.* **Aw T, Haas S, Liew D, Krum H.** 2005, Arch Intern Med, pp. 490-6.
34. *Cardiovascular effects of cyclooxygenase-2 inhibitors: a mechanistic and clinical perspective.* **Patrono, C.** 2016, Br J Clin Pharmacol, pp. 957-64.
35. *The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure in hypertensive patients.* **Snowden S, Nelson R.** 2011, Cardiol Rev, pp. 184-91.
36. *Coxibs and Cardiovascular Disease.* **GA., FitzGerald.** 2004, N Engl J Med, pp. 1709-11.
37. *Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis.* **Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al.** 2000, N Engl J Med, pp. 1520-8.
38. *Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention.* **Solomon SD, McMurray JJV, Pfeffer MA, et al.** 2005, N Engl J Med, pp. 1071-80.
39. *Selective Cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis: Meta-analysis of randomised trial.* **Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Emberson JR, Patrono C.** 2006, BMJ, pp. 1302-08.
40. *Cardiovascular safety non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis.* **Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al.** 2011, BMJ.
41. *Randomized trial of switching from prescribed non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs to prescribed celecoxib: the Standard care vs. Celecoxib Outcome Trial (SCOT).* **MacDonald TM, Hawkey CJ, Ford I, et al.** 2017, Eur Heart J, pp. 1843-50.
42. *Cardiovascular safety of Celecoxib, Naproxen or Ibuprofen for Arthritis.* **Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al.** 2016, N Engl J Med, pp. 2519-29.
43. *Riesgo cardiovascular de los antiinflamatorios no esteroideos.* **Guillermo R. Prozzi, Martín Cañas, Martín A. Urtasun, Héctor O. Buschiazzi, Cristian M. Dorati, Perla Mordujovich-Buschiazzi.** 2018, Medicina, pp. 78: 349-355.
44. *Targeting apoptosis pathways by Celecoxib in cancer.* **Jendrossek, Varena.** 2013, Cancer Letters, pp. 313-324.