

COMPRENDIENDO LA DIFERENCIA ENTRE UN AINE SELECTIVO Y UN COXIB

PrevicoxTM
(firocoxib)

Selectividad

Comprendiendo las Curvas de Inhibición

Puntos Clave



- El desarrollo de AINEs novedosos se ha enfocado en el hallazgo de compuestos que provean el mayor alivio del dolor y la inflamación mientras que minimizan los efectos adversos.



- Los AINEs del grupo COXIB, compuestos que inhiben COX-2 mientras que limitan la actividad de COX-1, han sido desarrollados recientemente.



- PREVICOX es >380 veces más selectivo por COX-2 que por COX-1, demostrado en el estudio canino de sangre completa y es el inhibidor de COX-2 más selectivo disponible para uso en perros en la actualidad.



- Los niveles de PREVICOX que inhiben 100% de COX-2 tiene poco impacto (0-3%) sobre la actividad de COX-1.



Introducción



El desarrollo de AINEs novedosos se han enfocado sobre la meta de hallar compuestos que provean el mayor alivio del dolor y la inflamación al mismo tiempo que minimizan efectos adversos.¹ Algunos han propuesto que los AINEs con inhibición específica de COX-2 pueden haber mejorado la tolerancia gastrointestinal.² Los AINEs del grupo COXIB están definidos por la Organización Mundial de la Salud como compuestos que inhiben COX-2 mientras que limitan la actividad de COX-1.³ Los AINEs más nuevos, como el PREVICOX son altamente selectivos por COX-2 y limitantes de COX-1 a dosis terapéuticas y pueden tener menor impacto sobre las funciones fisiológicas mediadas por COX-1 comparado con los AINEs tradicionales.^{1, 4, 5}



Comprendiendo la selectividad por COX-2 mediante relaciones/proporciones

La selectividad de un AINE se mide *in vitro* al calcular la relación de IC_{50} para COX-2 y se expresa como la relación COX-1:COX-2.¹ Con esta medida *in vitro*, entre mayor es la relación, mayor es la selectividad del AINE para inhibir COX-2 y limitar COX-1.¹

Debido a que se han usado diferentes estudios *in vitro* para calcular relaciones para diferentes AINEs, los reportes de estas relaciones de selectividad pueden variar grandemente.^{1, 6} El ensayo de sangre completa específico de especie es considerado el sistema ideal para evaluar la inhibición de COX debido a que estimula más cercanamente la actividad fisiológica *in vivo* que otros ensayos *in vitro*.^{2, 4, 7} En un estudio realizado por McCann y colaboradores., se usó el ensayo canino de sangre completa para medir y comparar las relaciones de selectividad para diferentes AINEs.⁸

Los resultados demuestran que PREVICOX es >380 veces más selectivo para la enzima COX-2 que para la COX-1 y es el inhibidor COX-2 más selectivo disponible para uso en perros actualmente.⁸ Los resultados se resumen en el siguiente cuadro.

Compuesto	COX-1	COX-2	COX-relación $1/2$
Firocoxib IC_{50} (μ M)	119	0.31	384
Deracoxib IC_{50} (μ M)	4.9	0.41	12
Carprofen IC_{50} (μ M)	68.6	10	7

Comprendiendo la selectividad mediante curvas de inhibición

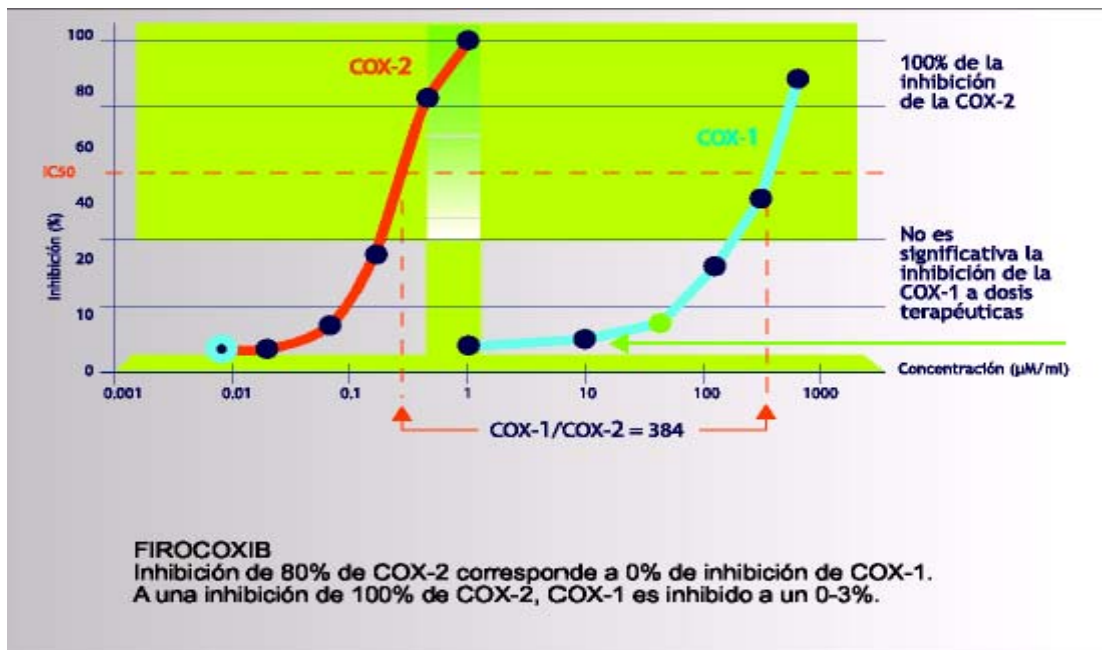
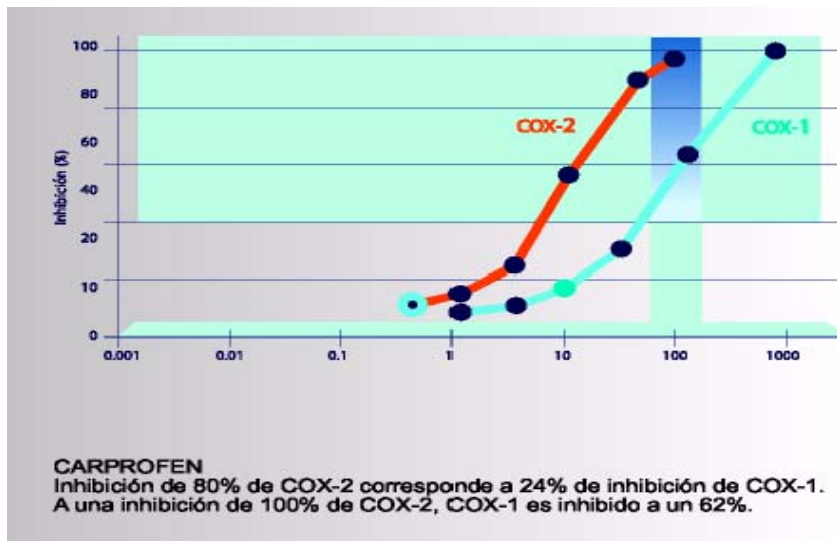
Una forma simple de visualizar la selectividad de un AINE es mediante la creación de curvas de inhibición. Con el ensayo de sangre completa canina, se midió el porcentaje de inhibición de COX-1 y de COX-2 para cada uno de los tres AINEs: firocoxib, deracoxib (no existe en México), y carprofen.¹

Para crear estas curvas de inhibición, se siguieron los siguientes pasos:

- Para cada AINE, el ensayo de sangre canina completa se realizó por encima de un rango de concentraciones de fármacos (eje-x).
- En cada concentración de fármaco se determinó y graficó el porcentaje de inhibición (eje-y) de COX-2 y COX-1.
- Se conectaron los puntos de la gráfica generando una "curva" para la inhibición COX-2 y de COX-1.
- A un cierto porcentaje de inhibición de COX-2, una línea vertical trazada hacia la curva de COX-1 demuestra el nivel correspondiente de inhibición de COX-1. Las curvas de inhibición de firocoxib y carprofen se muestra abajo.
- Entre más grande sea la separación entre las curvas de COX-1 y COX-2, más selectivo es el AINE para COX-2 y más se limita COX-1 lo que define el perfil de seguridad del producto.
- Los AINEs selectivos de COX-2 varían significativamente para limitar COX-1 a concentraciones de fármaco requeridas para aliviar el dolor.



Curvas de Inhibición.



Interpretación de la curva de inhibición

- Entre más grande sea la separación entre las curvas de COX-1 y COX-2, más selectivo es el AINE para COX-2 y más se limita COX-1 lo que define el perfil de seguridad del producto.
- Los AINEs selectivos de COX-2 varían significativamente para limitar COX-1 a concentraciones de fármaco requeridas para aliviar el dolor.
- La naturaleza limitante de COX-1 de un AINE puede disminuir con mayores concentraciones de fármaco.
- En este estudio, PREVICOX limita COX-1 incluso a concentraciones del fármaco que resultan en 100% de inhibición de COX-2.



Conclusiones

Aunque la relevancia clínica de la selectividad de COX2 no se ha demostrado, las curvas de inhibición derivadas a partir de los ensayos con sangre completa son herramientas valiosas para evaluar y comparar los efectos de inhibición in vitro de COX-2 y de COX-1 de los AINEs. Incluso aunque un AINE dado puede estar clasificado como selectivo de COX-2, las curvas de inhibición claramente demuestran que existe variación significativa en la habilidad de diferentes fármacos para limitar la enzima COX-1 a concentraciones de fármaco requeridas para aliviar el dolor. PREVICOX es el inhibidor de COX2 de mayor selectividad disponible para uso en perros en la actualidad. Los niveles de fármaco de PREVICOX que proveen incluso 100% de inhibición de COX-2 tiene pequeño impacto (0-3%) en la actividad de COX-1.



Líder Mundial en Salud Animal

Referencias

- 1 Jones CJ, Budsberg SC. Physiologic characteristics and clinical importance of the cyclooxygenase isoforms in dogs and cats. JAVMA 2000; 217(5): 721-729.
- 2 Giraudel JM, Toutain PL, Less P. Development of in vitro assays for the evaluation of cyclooxygenase inhibitors and predicting selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs and cats. J Am Vet Res. 2005; 66: 700-709.
- 3 WHO Adopts "Coxibs" as a New Name for Class of Medicines. The Daily (Merck and Co., Inc.). November 24, 1999.
- 4 Streppa HK, Jones CJ, Budsberg SC. Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in canine blood. AM J Vet Res 2002; 63(1): 91-94.
- 5 Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, et al. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. Proc Natl Acad Sci. USA. 1999; 96: 7563-7568.
- 6 Kay-Mugford P, Benn SJ, LaMarre J, Conlon P. In vitro effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on cyclooxygenase activity in dogs. Am J Vet Res 2000; 61(7): 802-810.
- 7 Brideau C, Van Staden C, Chan C. In vitro effects of cyclooxygenase inhibitors in whole blood of horses, dogs and cats. Am J Vet Res 2001; 62: 1755-1760.
- 8 McCann ME, Andersen DR, Zhang D, et al. In vitro effects and in vivo efficacy of a novel cyclooxygenase-2 inhibitor in dogs with experimentally induced synovitis. AM J Vet Res 2004; 65: 503-512.

