

CELECOXIB vs INDOMETACINA Y LESIONES GASTRICAS AGUDAS EN RATAS

OSCAR M. LAUDANNO, JOSE MARIA ESNARRIAGA, JOSE ALBERTO CESOLARI, CARINA B. MAGLIONE, LUCIANO J. ARAMBERRY, JOSE SEBASTIAN SAMBRANO, GABRIELA PIOMBO, LUCAS RISTA

Gastroenterología Experimental, Cátedra de Patología Médica III e Histología y Embriología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario

Resumen En diferentes grupos de ratas Wistar (n = 15 en c/grupo), se estudiaron las dosis ulcerogénicas AINES COX-1 como Indometacina vs Celecoxib (inhibidor selectivo COX-2), en la producción de úlceras antrales gástricas y necrosis de la mucosa del intestino delgado y colon. Se encontró que Celecoxib, dado en forma oral o subcutánea cada 12 hs durante 5 días, no provocó lesiones en mucosa gastrointestinal, en cambio, dado el Celecoxib después de la Indometacina, agravó las úlceras antrales gástricas y dio necrosis masiva tanto del intestino delgado y del colon y óbito de todas las ratas. Se concluyó que Celecoxib no provocó lesiones gastrointestinales en mucosa sana; en contraste, se amplificaron las lesiones preexistentes gastrointestinales inducidas por Indometacina.

Abstract *Celecoxib vs indomethacin and acute gastric lesions in rats.* In 5 random groups of Wistar rats (n = 15 for each group), ulcerogenic doses of NSAIDs COX-1-COX-2 inhibitors such as indomethacin were compared with Celecoxib (COX-2 inhibitor); the production of antrum gastric ulcers and bowel and colon necrotic areas was studied. Celecoxib was given each 12 hs orally and subcutaneously during 5 days and gastrointestinal lesions were not found; in contrast, Celecoxib given after indomethacin aggravated antrum gastric ulcers (p < 0.001); intestinal massive necrosis and death were observed in all the rats. We conclude that Celecoxib does not induce gastrointestinal lesions in healthy mucosa; in contrast, Celecoxib amplifies the gastrointestinal lesions induced by indomethacin.

Key words: Celecoxib, COX-1, COX-2, indomethacin, NSAIDs

En 1990 se identificó una ciclo-oxigenasa inducible (COX-2), como una forma isoforma distinta de la COX-1 y codificada por un gen diferente de la enzima constitutiva (COX-1)^{1,2}. La COX-1 constitutiva produce Prostaglandinas (PGs), que a nivel de los endotelios son antitrombogénicas y a nivel de la mucosa gastrointestinal y el riñón son protectores. La COX-2 es inducible por estímulos proinflamatorios y es la enzima responsable de la síntesis de PGs durante el daño celular^{3,4}. La identificación de la COX-2 llevó a la producción de antiinflamatorios no esteroides (AINES) donde la inhibición selectiva de la COX-2 podría reducir la inflamación osteoarticular, sin provocar daño de la mucosa gastrointestinal^{5,6}. Celecoxib AINE específico inhibidor de la síntesis de la COX-2^{7,8}, ha sido indicado extensamente en clínica, donde supuestamente no afectaría COX-1 de la mucosa gastrointestinal⁹. Por otro lado, la

COX-2 incrementa la microcirculación y la angiogénesis^{10,11}, facilitando la curación de las lesiones ulcerosas gástricas y también intestinales, ya que el bloqueo de la COX-2 agravaría las ulceraciones gastrointestinales preexistentes. El modelo experimental de Satoh¹², en la producción de úlceras antrales gástricas y erosiones múltiples en intestino delgado y colon, inducidas por Indometacina (Indo), nos permitió también diferenciar AINES selectivos inhibidores COX-1 o COX-2¹³.

El objetivo del trabajo fue estudiar si Celecoxib podría agravar o no las ulceraciones gástricas y necróticas intestinales inducidas por Indometacina; así como, verificar si Celecoxib en dosis dependiente produce o no toxicidad gastrointestinal.

Materiales y métodos

Grupos aleatorios de ratas Wistar (n = 15 en c/grupo total 75), ambos sexos, 180-230 g, en ayunas de 36 hs, excepto agua ad-libitum y evitando la coprofagia, fueron sometidos a los siguientes experimentos: I. Comida Sólida (C.S), pellets Cargill, durante 1 hora, luego Solución Fisiológica 1 ml SC, C.S durante 24 hs, luego agua y C.S durante 5 días. II. Después de C.S, se aplicó una dosis ulcerogénica de Indo 60 mg/kg SC, C.S 24 hs, y luego agua y C.S 5 días (testigo). III. Se aplicó Indo SC, 12 hs después Celecoxib 200 mg/kg SC y c/12 hs 5 días. IV.

Recibido: 1-VII-1999

Aceptado: 13-I-2000

Dirección postal: Dr. Oscar M. Laudanno, Cochabamba 2090, 2000 Rosario, Argentina
Fax: (54-0341) 4393511

Celecoxib 50-100 y 200 mg/kg SC c/12 hs 5 días. V. Celecoxib 50-100 y 200 mg/kg por sondaje orogástrico c/12 hs 5 días. Cada 24 hs y en cada grupo fueron sacrificadas 3 ratas, previa sobredosis de éter, seguidamente se realizó laparotomía, extirpación total del estómago, del intestino delgado y del colon; apertura gástrica por curvatura mayor y de todo el intestino siguiendo el borde antimesentérico, se fotografiaron las piezas operatorias; se tabuló el porcentaje del área ulcerosa antral gástrica y las áreas necróticas intestinales, medido por planimetría computarizada. Todas las piezas fueron fijadas en formol al 10% y posterior histología (HE).

Las drogas utilizadas fueron: Indometacina (Sigma Chemical Co, St. Louis, Mo). Celecoxib (Searle-Pfizer).

En la evaluación estadística de los resultados para los grupos Fisiológico vs Celecoxib se usó la "t" Student y el test Kruskal-Wallis para Indo vs Indo + Celecoxib. Los resultados fueron expresados como $\bar{X} \pm DS$ y se consideró la $p < 0.05$ como significativa. Este proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Ciencias Médicas de Rosario.

Resultados

En la Tabla 1, son dados los hallazgos obtenidos, donde Indo dio una área ulcerosa antral gástrica cercana al 30% a las 24 hs y que fue disminuyendo hasta un 5% en el 5° día. En cambio, Celecoxib en forma progresiva amplificó el área ulcerosa antral gástrica inducida por Indo, en un 50%, medido al 3° día y 4° día, ya que hubo óbito de todas las ratas ($p < 0.001$), en contraste, Celecoxib dado solo y en dosis dependiente cada 12 hs, tanto oral como SC, durante 5 días, no se halló ninguna lesión ulcerosa gástrica ni necrótica intestinal (ns).

En Tabla 2, son dados los hallazgos obtenidos en intestino delgado, donde se halló con Indo, un área necrótica de 225 mm² y que se redujo al 5° día 105 mm²;

TABLA 1.- % área ulcerosa antral gástrica de los grupos Celecoxib e Indo + Celecoxib

	1° día	2° día	3° día	4°	5° día	
Sol. Fisiol. SC	0	0	0	0	0	p
Celecoxib SC	0	0	0	0	0	ns
Celecoxib SC	0	0	0	0	0	ns
Indometacina	25 ± 3	20 ± 4	15 ± 3	7 ± 4	5 ± 2	p
Indometacina + Celecoxib SC	23 ± 4	29 ± 5	43 ± 6	50 ± 5	Obito	0.001

TABLA 2.- % área necrótica intestino delgado de los grupos Indo + Celecoxib, y en Celecoxib

	1° día	2° día	3° día	4° día	5° día	
Sol. Fisiol. SC	0	0	0	0	0	p
Celecoxib SC	0	0	0	0	0	ns
Celecoxib OX	0	0	0	0	0	ns
Indometacina	225 ± 30	280 ± 28	330 ± 21	210 ± 27	105 ± 16	p
Indometacina + Celecoxib SC	280 ± 28	450 ± 51	550 ± 44	580 ± 36	Obito	0.001

TABLA 3.- Área necrótica colónica en los grupos tratadas con Indo + Celecoxib; y en Celecoxib

	1° día	2° día	3° día	4° día	5° día	
Sol. Fisiol. SC	0	0	0	0	0	p
Celecoxib SC	0	0	0	0	0	ns
Celecoxib OG	0	0	0	0	0	ns
Indometacina	18 ± 3	16 ± 2	10 ± 2	5 ± 2	6 ± 3	p
Indometacina + Celecoxib SC	25 ± 4	160 ± 12	210 ± 21	280 ± 30	Obito	0.001

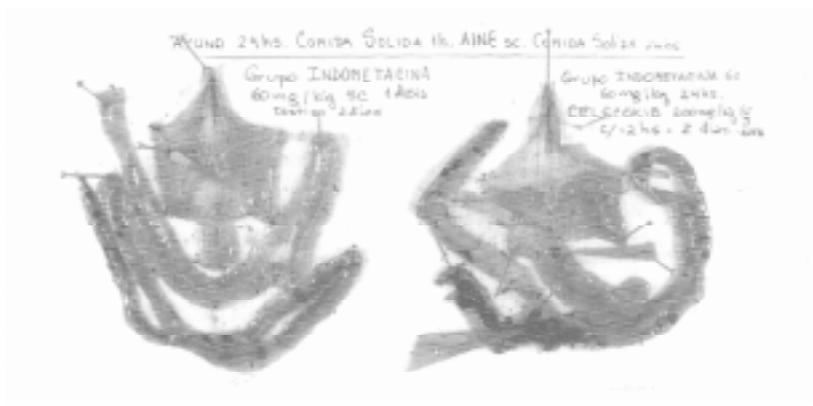


Fig. 1.— Amplificación de las úlceras del antro gástrico y necrosis masiva del intestino delgado y colon, en el grupo de ratas tratadas con Indometacina + Celecoxib

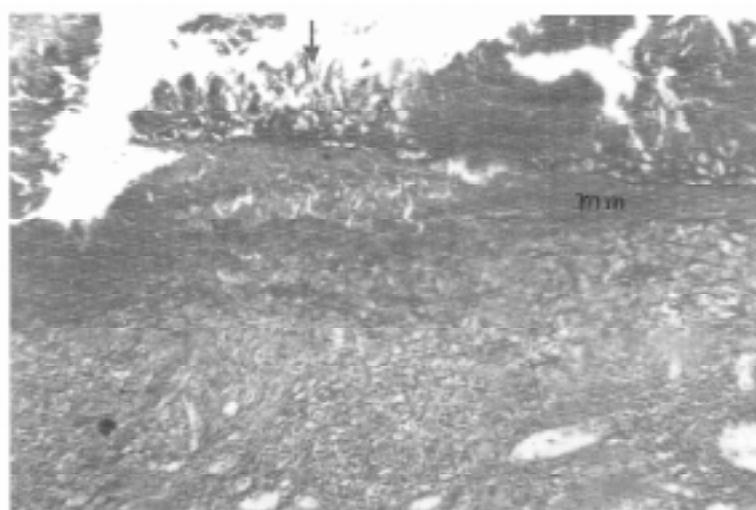


Fig. 2.— Úlcera del antro gástrico. H-E (x 100)

en contraste, Celecoxib amplificó el área necrótica de Indo, hasta llegar a un área necrótica casi masiva, mayor de 90% y fue seguramente la causante del óbito de las ratas ($p < 0.001$); en cambio, Celecoxib sólo no provocó lesiones intestinales (ns).

En la Tabla 3, se encontró un área erosiva colónica con Indo de 18 mm² de inicio y que fue disminuyendo en forma progresiva el 5° día a 6 mm²; en contraste Celecoxib amplificó el área necrótica a 280 mm², al 3° y 4° día ($p < 0.01$), con necrosis masiva de casi todo el colon (Fig. 1).

La histología mostró mucosa gastrointestinal sana sólo en los grupos tratados con Celecoxib oral o SC similar al Fisiológico testigo; en cambio, ambos grupos tratados con Indo testigo e Indo más Celecoxib mostraron ulceraciones antrales gástricas y necrosis intestinales coincidente con los hallazgos macroscópicos gastrointestinales (Fig. 2).

Discusión

El modelo experimental de Satoh, usando Indo, AINE prevalente inhibidor COX-1 y también COX-2, que induce selectivamente úlceras múltiples en el antro gástrico, similar al hombre, cuyo mecanismo fisiopatológico es mejor conocido^{14, 15}; donde también Indo provoca lesiones erosivas y necróticas múltiples en intestino delgado y en menor cantidad en colon; también en forma similar al hombre, cuyo mecanismo es poco conocido^{16, 17}; nos motivó para evaluar al Celecoxib, inhibidor selectivo de la síntesis de la COX-2, quien no mostró ninguna lesión gastrointestinal, aun con dosis elevadas tanto oral o SC, en mucosa previamente sana; es decir, que por sí mismo el Celecoxib no lesiona la mucosa gastrointestinal, como otros AINES COX-2¹⁸.

El efecto del Celecoxib cambió cuando la mucosa gastrointestinal está lesionada, como ocurre en los pa-

cientes reumáticos tomadores crónicos de AINES inhibidores COX-1, con sintomatología gastrointestinal y deciden cambiar por AINE inhibidor de la COX-2, como el Celecoxib; es decir, que estaríamos en las mismas condiciones que en el modelo experimental investigado, donde se comprobó en forma manifiesta que estando previamente lesionada la mucosa gastrointestinal por Indo, el Celecoxib agravó las úlceras gástricas y dio groseras necrosis masivas tanto del intestino delgado y del colon, como si tuviera también una acción COX-1¹⁹. Sin embargo, nosotros utilizando dosis elevadas de Celecoxib 200 mg/kg c/12 hs y durante 5 días, mostramos que no hubo toxicidad o daño en la mucosa gastrointestinal; por tanto, Celecoxib a dicha dosis se comportó como un verdadero inhibidor de la COX-2 y no de la COX-1.

Es conocido que las lesiones ulcerosas gástricas y necróticas intestinales reparan por angiogénesis y que uno de los mecanismos conocidos es por la COX-2²⁰; por tal motivo, no sería aconsejable cambiar en lo inmediato un AINE COX-1, por otro AINE inhibidor selectivo de la COX-2, por el peligro de las complicaciones de las lesiones gastrointestinales.

En conclusión, los AINES selectivos inhibidores COX-2, de por sí no lesionan la mucosa gastrointestinal sana, en cambio, sí provocaron agravación de lesiones inflamatorias gastrointestinales preexistentes.

Referencias

1. Fu JV, Masferrer JL, Seiberk K, Raz A, Needleman P. The induction and suppression of prostaglandin H2 synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. *J Biol Chem* 1990; 265: 16737-40.
2. Xie W, Chipman JG, Roberstson DL, Erikson RL, Simmons DL. Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc Natl Acad Sci* 1991; 88: 1692-6.
3. Seibert K, Zhang Y, Leahy K, et al. Pharmacological and biochemical demonstration of the role cyclooxygenase 2 in inflammation and pain. *Proc Natl Acad Sci* 1994; 91: 12013-7.
4. Hla T, Neilson K. Human cyclooxygenase 2 cDNA. *Proc Natl Acad Sci* 1992; 266: 7384-8.
5. Masferrer JL, Zweifel BS, Manning PT, et al. Selective inhibition of inducible cyclooxygenase 2 in vitro is anti-inflammatory and nonulcerogenic. *Proc Natl Acad Sci* 1994; 91: 3228-32.
6. Meade EA, Smith WLL, Dewoitt DL. Differential inhibition of prostaglandin endoperoxidase synthase (cyclooxygenase) isozymes by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Biol Chem* 1993; 95 (Suppl 2A): 40-5.
7. Mitchell JA, Akarasereemont P, Thiemerman C, Flower RJ, Vane JR. Selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90: 11693-7.
8. Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. *Lancet* 1999; 353: 307-14.
9. Singh G. NSAID-induced GI complications: The ARAMIS perspective-1997. *J Rheumatol* 1997; 25 (Suppl 51): 8-16.
10. Laudanno OM, Cesolari J, Esnarriaga J, San Miguel P, Bedini O. Meloxicam (COX-2) vs Indomethacin (COX-1) and gastroduodenal ulcer, in rats. *Biocell* 1998; 22: 32A.
11. Bedini O, Laudanno OM, Naves P, San Miguel P, Cesolari J. Alteración de la angiogénesis y retardo en la reparación de la úlcera gástrica por ácido acético, en ratas tratadas con Meloxicam. *Acta Gastroent Latino-Am* 1997; 27 (Suppl 3): 183 A.
12. Satoh H, Inada I, Hirata T, Maki Y. Indomethacin produces gastric antral ulcers in the refed rat. *Gastroenterology* 1981; 81: 719-25.
13. Laudanno OM, Cesolari JA, Esnarriaga J, et al. Selectividad in vitro de DAINES COX-1, COX-2 y úlceras gastrointestinales en ratas. *Acta Gastroent Latino-Am* 1998; 28: 249-55.
14. Satoh H, Guth PH. Gastric antral ulcers produced by indomethacin in the rat. III. Role of acid and prostaglandin. *Gastroenterology* 1981; 80: 1272 A.
15. Laudanno OM, Cesolari J, Esnarriaga J, San Miguel P, Bedini O. Gastric antrum and indomethacin ulcers, in rats. *Digestion* 1998; 59 (Suppl3 3): 757 A.
16. Hayllar J, Byarmason I. NSAIDs, COX-2 inhibitors, and the gut. *Lancet* 1995; 346: 521-2.
17. Schreider HT, Nuernberg B, Dietzel K, Brune K. Biliary elimination of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 29: 1277-81.
18. McAdams BF. Systemic biosynthesis of prostaglandin by cyclooxygenase 2 (COX-2). The human pharmacology of a selective inhibition of COX-2. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96: 272-7.
19. Wallace JL, Bak A, McKnight W, Asfaha S, Sharkey KA, MacNaughton WK. Cyclooxygenase 1 contributes to inflammatory responses in rats and mice: Implications for gastrointestinal toxicity. *Gastroenterology* 1998; 115: 101-9.
20. Mizuno H, Sakamoto C, Matsuda K, et al. Induction of cyclooxygenase 2 in gastric mucosal lesions and its inhibition by specific antagonist delays healing in mice. *Gastroenterology* 1997; 112: 387-97.