

# Mecanismo inhibidor COX-2 y COX-3 en el daño gastrointestinal inducido por AINEs, en ratas

Dr. Laudanno, O.M.\*

Dr. San Miguel, P.,

Dr. Aramberry, L.J.,

Dr. Cesolari, J.A.

\* Miembro extraordinario de la S.A.I.C.

Gastroenterología Experimental. Facultad de  
Ciencias Médicas, Universidad Nacional de  
Rosario.  
Argentina

## SUMMARY

In randomized groups of Wistar rats, the effect inhibitor of selective NSAID over the COX-1, COX-2 and COX-3 the synchronizes inhibition of COX-1 and COX-2, COX-1 and COX-3, COX-2 and COX-3, and COX-1, COX-2 and COX-3 were studied.

The conclusions were that the selective inhibition of COX-1, COX-2 and COX-3 no given gastrointestinal damage; the synchronizes inhibition of COX-1 and COX-2 given preferential gastric damage; in contrast the inhibition of COX-2 and COX-3 given masive necrosis preferential in small intestine.

Index: COX-1, COX-2, COX-3, AINEs.  
Acta Gastroent. Lat.Amer. 33:2003

## INTRODUCCIÓN

Esta comprobado que las lesiones gastrointestinales inducidas por AINEs es debida a la inhibición de ambas COX-1 y COX-2 y no a la inhibición selectiva de una u otra enzima (1,2). Así mismo la inhibición selectiva COX-1 analgesia participa (3,4), en cambio la COX-2 o inducible en la inflamación (5).

Recientemente fue clonada la COX-3, esta enzima se encuentra presente en el hombre en la corteza cerebral, en el corazón, en la aorta y en la microcirculación en los endotelios (6), así mismo se determino que el paracetamol es un inhibidor específico de dicha COX (7).

El objetivo de nuestro trabajo fue estudiar si la inhibición simultanea de la COX-2 y COX-3 por AINEs selectivos es responsable del daño gastrointestinal, en ratas.

## MATERIAL Y METODO

A grupos aleatorios de ratas hembras Wistar (n = 7 en  $\text{C}^{\circ}$  grupo), 200 g, en ayunas de 24hs excepto agua ad libitum y evitando la coprofagia se llevaron a cabo los siguientes experimentos.

1. Solución Fisiológica 1 ml por sondaje orogástrico (OG), en bolo y se esperó 24hs.
2. Ketorolac 5mg/Kg (dosis inhibidora COX-1) por vía subcutánea (SC), y se esperó 24hs.
3. Etoricoxib (inhibidor selectivo COX-2) 50 mg/Kg OG.
4. Paracetamol (inhibidor selectivo COX-3) 500mg/Kg IP.
5. Ketorolac + Etoricoxib
6. Ketorolac + Paracetamol.
7. Etoricoxib + Paracetamol y

**8. Ketorolac + Etoricoxib + Paracetamol.**

Después de 24hs todas las ratas fueron sacrificadas con sobredosis de éter, se realizó laparotomía, gastrectomía y enterectomía total; se realizó apertura gástrica siguiendo la curvatura mayor y el intestino delgado por su borde antimesentérico; seguidamente se tabuló el porcentaje (%) del área macroscópica lesional gástrica, por planimetría computarizada y se cuantifico el área (mm<sup>2</sup>) lesional intestinal.

Se tomaron muestras gástricas como intestinales para estudios histológicos que fueron coloreados con Hematoxilina – Eosina.

En la evaluación estadística de los resultados se usó la t de Student y el análisis de la variancia de Kruskal – Wallis. Se consideró como significativa una  $p < 0.05$ .

**RESULTADOS**

En la tabla N° 1 son expresados los hallazgos, donde comprobamos que la inhibición selectiva COX-1, COX-2 o COX-3, al igual que la inhibición simultánea de la COX-1 y COX-3 no provocó daño gastrointestinal, tanto macroscópico como histológico. La inhibición COX-1 y COX-2 si provoca daño, preferentemente gástrico y también erosiones intestinales; en contraste, la inhibición COX-2 y COX-3 mostró groseras necrosis masiva del intestino delgado con escasa área necrótica gástrica. El efecto inhibitorio simultáneo de las tres enzimas COX provocó lesiones similar a la inhibición COX-2 y COX-3. Las muestras histológicas mostraron necrosis, erosiones y ulceraciones en toda la mucosa intestinal en la inhibición COX-2 y COX-3 simultánea.

Tabla N° 1: Porcentaje (%) del área lesional macroscópica gástrica y erosiones intestinales (mm<sup>2</sup>), en los diferentes grupos, dado por AINE's.

n=7	% Area lesional Macroscópica gástrica		Erosiones intestino delgado mm <sup>2</sup>	
Fisiológico	1.0 + 0.1	P	1.0 + 0.1	p
Ketorolac	1.0 + 0.1	n.s	1.0 + 0.1	n.s
Etoricoxib	1.0 + 0.1	n.s	1.0 + 0.1	n.s
Paracetamol	1.0 + 0.1	n.s	1.0 + 0.1	n.s
Ketorolac + Etoricoxib	30.5 + 3.5	< 0.01	110 + 16	< 0.01
Ketorolac + paracetamol	1.0 + 0.1	n.s	1.0 + 0.1	n.s
Etoricoxib + Paracetamol	5.2 + 0.6	< 0.03	1100 + 150	< 0.001
Ketorolac+ Etoricoxib + Paracetamol	4.7 + 0.5	< 0.03	1150 + 130	< 0.001

**DISCUSIÓN**

Por medio de nuestros hallazgos podemos postular un nuevo mecanismo en el daño gastrointestinal inducido por AINEs, cual es la inhibición simultánea de la COX-2 y la COX-3. En un trabajo anterior (8) comprobamos que el Paracetamol agrava las lesiones intestinales inducidas por AINEs inhibidores de la COX-1 y COX-2. Dichos hallazgos nos hacen suponer que la COX-3 podría jugar un rol protector preferencial de la mucosa intestinal, actuando en la microcirculación, las prostacilinas y el flujo sanguíneo intestinal. De todos modos la inhibición de la COX-3, con el Paracetamol, no provocó ningún daño gastrointestinal, siendo necesario para ello la inhibición simultánea de la COX-

2 y COX-3 y no de la COX-1, para producirlo. Es importante remarcar que la inhibición simultánea COX-1 y COX-2 provocó daño preferencial en el estomago y poco daño intestinal, en contraste la inhibición COX-2 y COX-3 dio marcada necrosis generalizada del intestino delgado y tenue focos erosivos gástricos. Es importante profundizar el estudio de la COX-3 en la inflamación y a su inhibidor selectivo, el Paracetamol, ya que no solo agravaría las lesiones agudas intestinales sino también las inflamaciones crónicas (10, 11).

Por otro lado Paracetamol a dosis bajas es citoprotector gástrico ante la injuria por etanol, con activación de

COX-1 y COX-2 y por ende de prostaglandinas, en cambio a dosis altas, el Paracetamol es un parcial protector gástrico, sin activación de las enzimas COX ni prostaglandinas y cuyo mecanismo es desconocido (12).

## CONCLUSIÓN

Los AINEs inhibidores selectivos de la COX-2 y COX-3, dados en forma simultanea, dieron marcada lesiones necróticas prevalentes en intestino delgado. Se postuló un mecanismo COX-2 y COX-3 en el daño gastrointestinal.

Resumen

En diferentes grupos de ratas Wistar, se estudió el efecto inhibitorio de AINEs selectivos, sobre la COX-1, COX-2 y COX-3, así como la inhibición simultánea de la COX-1 y COX-2, de la COX-1 y la COX-3, de la COX-2 y COX-3 y de la COX-1, COX-2 y COX-3. Se concluyó que la inhibición selectiva de COX-1, COX-2 y COX-3 no provocó daño gastrointestinal; que la inhibición simultanea COX-1 y COX-2 si dio daño preferentemente gástrico, en contrasta la inhibición COX-2 y COX-3 que dio marcada necrosis masiva preferentemente en intestino delgado.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 - Wallace, J.L; Meknight, W; Reuter, B.K. et al. NSAID – induced gastric damage in rats: Requirement for inhibition of both cyclooxygenase 1 and 2. *Gastroenterology* 2000; 119:706-714.
- 2 - Laudanno, O. M; Piombo, G; Cesolari, J.A; et al. AINEs inhibidores selectivos COX-1 o COX-2, sin daño gastrointestinal, en ratas. *Medicina* 2001; 61:684(A).
- 3 - Smith, Ch. J; Zhang, Y; Kobolalt, C. M. et al. Pharmacological análisis of cyclooxygenase –1 in inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998;95:13313-13318.
- 4 - Laudanno, O. M; Piombo, G; Cesolari, J.A; et al. Desketoprofeno AINE preferencial inhibidores COX-1 o COX-2, sin daño gastrointestinal, en ratas. *Acta Gastroent. LatinoAm.* 2002;32 : 17-20.
- 5 - Laudanno, O.M; Cesolari, J. A; Esnarriaga, J. M; Gastrointestinal damage induced by Celecoxib and Rofecoxib in rats. *Dig. Dis. Sci.* 2001; 46(4):779-784.
- 6 - Bazan, N. G; Flower, R. J. Lipid signals in pain control. *Nature* 2002; 420:135-138.
- 7 - Chandra Sekharan, N. V; Dai, H; Roost K. L. et al. COX-3, a cyclooxygenase –1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesia/antipyretic drugs: Cloning, structure and expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999; 99: 13926-13931.
- 8 - Laudanno, O. M; San Miguel, P; Cesolari, J. A; Paracetamol amplificó las erosiones intestinales inducidas por diclofenac, en ratas. Mecanismo COX-3. *Arg Gastroent* 2002. pag 9 (GP-033).
- 9 - Simmons, D.L; Botting, R. M; Robertson, P. M et al. Induction of an acetaminophen – sensitive cyclooxygenase with reduced sensitivity to nonsteroid antiinflammatory drug. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999; 96:3275 – 3280.
- 10 - Willoughby, D. A; Moore, A. R; Colville – Nash P. R. COX-1, COX-2, and COX-3 and the future treatment of chronic inflammatory disease. *The Lancet* 2000; 355:646 – 648
- 11 - Laudanno, O. M; Cesolari, J. M; Alvarez, J. et al. Peritonitis aguda y crónica inducida por carragenina. Nuevo modelo experimental. *Reunión Anual Soc. Biol. Ros.* 2002; pag 186(A).
- 12 - Calvi, J. Laudanno, O. M; Cesolari, J. A. et al. Rol del Paracetamol asociado a AINEs inhibidores de COX-1 y COX-2 en la protección de la mucosa gástrica, en ratas. *Acta Reunión Anual. Soc. Biol. Ros.* 2002, pag 133 (A).

## SEPARATA

Dr. Oscar M. Laudanno  
Cochabamba 2090  
2000 - Rosario  
Fax: 0341-4393511  
e-mail: olaudanno@hotmail.com