

Firocoxib, últimos avances en oncología

Los AINE son fármacos de primera elección en el tratamiento de los estados dolorosos y antiinflamatorios. Sin embargo, las investigaciones de los últimos años, primero en medicina humana y después en veterinaria, van revelando cada vez más datos sobre el efecto que los AINE pueden tener en oncología. Este artículo se centra principalmente en describir los avances que se están haciendo con el firocoxib (Previcox, Merial) en el campo de la oncología.

La relación entre AINE y oncología se evidenció en medicina humana a partir de estudios epidemiológicos en tumores gastrointestinales. Varios estudios establecieron una correlación entre la administración de AINE y una menor incidencia de cáncer de colon. De hecho, el celecoxib, un coxib empleado en personas, está actualmente registrado en EE. UU. para tratar pólipos colorrectales en pacientes con poliposis adenomatosa familiar.

El mecanismo exacto por el cual algunos AINE poseen actividad antitumoral aún no ha sido bien esclarecido. Sin embargo, el fundamento más coherente se basaría en la demostración de que la COX-2, y las PG resultantes, se sobre-expresa en ciertos tejidos pre-malignos y tumores malignos contribuyendo a la carcinogénesis. Se han sugerido varios mecanismos que explicarían el papel de la COX-2 en los tumores. Parece ser que el más aceptado es la relación entre la expresión de la COX-2 y un aumento de la angiogénesis. No obstante, se han descrito otros mecanismos como la inhibición de la apoptosis celular, incremento de la invasión, motilidad y metástasis de las células tumorales, aumento de la inflamación crónica e inmunosupresión, y estimulación de la conversión de tejidos precarcinógenos en carcinógenos.

En medicina canina, se han llevado a cabo varios estudios en los que se ha demostrado que diversos tipos de tumores expresan COX-2 y/o PGE2 (tabla 1).

Tabla 1: Porcentaje de tumores caninos que expresan COX-2. (CCE: carcinoma de células escamosas, CCT: carcinoma de células de transición).

Tipo de tumor	Expresión COX-2
Expresan COX-2	
CCE orales	65-100%
CCE cutáneos	100%
Melanomas orales	60%
Carcinomas prostáticos	56-75%
CCT urinarios	58-100%
Tumores mamarios	Depende del tipo histológico
Carcinomas colorrectales	65%
Carcinomas nasales	73-87%
Carcinomas de células renales	67%
Osteosarcomas	23-79%
No expresan COX-2	
Linfomas	0%
Sarcomas histiocíticos	0%
Hemangiosarcomas	0%
Mastocitomas	0%

Debido a la variación histológica de los tumores mamarios, demostrar la expresión de la COX-2 en éstos es más complejo. No obstante, los estudios realizados indican que, dentro de este grupo de tumores, los adenomas expresan COX-2 en un 24% y los carcinomas en un 56%. Dentro de los carcinomas, la expresión de la COX-2 depende del tipo del que se trate. De esta manera, parece ser que los tumores menos diferenciados, los anaplásicos, expresan COX-2 más intensamente que los tumores más diferenciados como los adenocarcinomas.

Los efectos de algunos AINE, principalmente del piroxicam, han sido estudiados en el tratamiento de diversos tumores caninos. Éste se ha administrado solo o bien combinado con quimioterápicos como el cisplatino o la doxorubicina. Los resultados en cuanto al efecto sobre el tumor han sido variados y, en algunos casos, los efectos tóxicos, principalmente a nivel gastrointestinal y renal, han sido importantes.

Avances del firocoxib en oncología

Al desarrollarse los coxib en medicina veterinaria, también se ha empezado a

estudiar el efecto de éstos en el tratamiento de los tumores. A priori, teniendo en cuenta la selectividad de estas moléculas sobre la COX-2, los coxib deberían presentar una eficacia antitumoral más potente que los AINE tradicionales otorgando una mayor seguridad.

Actualmente, Merial está desarrollando varios estudios, realizados por veterinarios expertos en oncología, cuyo objetivo es evaluar el efecto del firocoxib en distintos tipos de tumores caninos. A continuación se describen dos de estos estudios.

Es preciso indicar que los datos que se muestran a continuación se basan en resultados preliminares siendo conscientes de la necesidad de realizar más estudios futuros que permitan obtener resultados más concluyentes.

Eficacia del firocoxib en carcinomas de células de transición de vejiga

Este primer estudio, realizado en EE. UU., tuvo como objetivo evaluar la eficacia del firocoxib en tumores de células transicionales de vejiga. Concretamente, se estudió la evolución de la enfermedad de los animales y el tiempo de supervivencia medio. Participaron 32 perros distribuidos en tres grupos:

- Grupo tratado diariamente con firocoxib (5 mg/kg, vía oral).
- Grupo tratado cada 21 días con cisplatino (60 mg/m², vía IV).
- Grupo tratado diariamente con firocoxib y cada 21 días con cisplatino.

La evolución de la enfermedad fue evaluada mediante parámetros como el nivel de actividad global y el apetito. Igualmente se realizaron análisis sanguíneos (determinación de parámetros renales, hematológicos, etc.) y se tuvo en cuenta la presencia de signos adversos.

En la tabla 2 podemos observar el número de animales incluidos en cada grupo y la evolución de la enfermedad durante el estudio. En el caso de intolerancia al cisplatino o al firocoxib, o de agravación de la enfermedad, se hicieron cambios en las terapias y, por lo tanto, los animales pudieron cambiar de grupo.

Se puede observar que en el grupo de animales tratados con firocoxib únicamente, sólo 3 animales de 11 presentaron una evolución negativa de la enfermedad por lo que fueron cambiados de grupo. Sin embargo, en el de animales tratados con cisplatino, 9 de 11 animales presentaron una evolución adversa o efectos tóxicos. El grupo de animales con el trata-

Tabla 2. Número de animales en cada grupo de tratamiento y evolución de la enfermedad.

Grupo	Número inicial	Número de cambios	Razón para el cambio de grupo	Permanencia en el grupo original
Firocoxib	11	3 (27%)	Progreso de la enfermedad	8
Cisplatino	11	9 (82%)	Toxicidad o progreso de la enfermedad	2
Firocoxib + cisplatino	10	-	-	10

Tabla 3. Tipos de tumores que presentaron los perros, tratamientos administrados, evolución de la enfermedad y tiempo de supervivencia medio. (RP: remisión parcial, CCT: carcinoma de células de transición, CCE: carcinoma de células escamosas).

Tipos de tumores	Número de perros	Tipo de tratamientos	Evolución de la enfermedad y tiempo de supervivencia medio
CCT urinarios y carcinoma prostático	9	6: firocoxib 3: firocoxib + quimioterapia	Enfermedad estable o RP en 8, de ellos: 7: enfermedad estable durante un promedio de 6 meses y supervivencia media de 12 meses 1: enfermedad estable y RP, aún en tratamiento Carcinoma prostático: enfermedad progresiva
CCE y oral	8	6: cirugía + firocoxib 1: cirugía + firocoxib + quimioterapia	3: enfermedad metastásica con una supervivencia media de 10 meses 4: aún en tratamiento
Melanomas orales	7	1: firocoxib	Enfermedad estable durante 4 meses
Melanomas orales	7	3: cirugía + firocoxib + quimioterapia 2: cirugía + firocoxib	Enfermedad estable durante un promedio de 6 meses
Neoplasias mamarias	29	2: firocoxib	1: enfermedad estable durante 4 meses 1: enfermedad muy grave presentando una supervivencia total de 15 meses
Osteosarcomas	6	27: cirugía + firocoxib (10: + quimioterapia) 2: firocoxib	Tiempo de supervivencia variable según el tipo de tumor (3-24 meses)
Osteosarcomas	6	5: amputación + quimioterapia + firocoxib 1: firocoxib	Enfermedad progresiva Tiempo de supervivencia: 240-369 días Tiempo de supervivencia: 90 días
Adenocarcinoma intestinal	1	Cirugía + firocoxib	Enfermedad estable durante 8 meses

