

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-

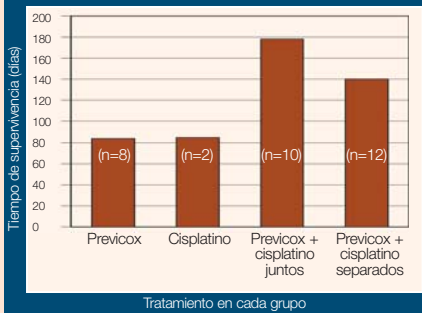
Tabla 2. Número de animales en cada grupo de tratamiento y evolución de la enfermedad.

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 3: cirugía + firocoxib + quimioterapia 2: cirugía + firocoxib	Enfermedad estable durante 4 meses Enfermedad estable durante un promedio de 6 meses
Neoplasias mamarias	29	27: cirugía + firocoxib (10: + quimioterapia) 2: firocoxib	1: enfermedad estable durante 4 meses 1: enfermedad muy grave presentando una supervivencia total de 15 meses 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

Tiempo de supervivencia media de los distintos grupos de tratamiento



miento combinado presentó una buena evolución en la enfermedad.

En la *figura superior* se puede observar el tiempo de supervivencia en cada uno de los grupos de tratamiento. Los resultados preliminares de este estudio mostraron que los perros tratados con ambas moléculas sobrevivieron más tiempo. En el grupo que recibió sólo una terapia, los datos fueron comparables.

De este primer estudio presentado se deduce que el firocoxib mejora la calidad de vida en pacientes con carcinoma de células de transición, empleado solo o en combinación con un quimioterápico. Además, la combinación firocoxib + cisplatino mejora significativamente la respuesta al tratamiento y la supervivencia de estos animales.

Resultados preliminares con el uso de firocoxib en 60 neoplasias caninas

Parte del segundo estudio que se describe a continuación (A. Lloret, M. C. Aceña, M. Planellas, J. Pastor, N. del Castillo, J. C. Cartagena, R. Ruiz de Gopegui, D. Tabar, X. Roura), ha sido publicado recientemente en el Congreso del European College of Veterinary Internal Medicine (ECVIM) celebrado en Budapest. El estudio completo se ha presentado en la Southern European Veterinary Conference (SEVC) en Barcelona.

Se trata de un estudio clínico descriptivo y multicéntrico, cuyo objetivo fue valorar la eficacia clínica y la tolerancia del firocoxib en un grupo de perros con neoplasias en las que es frecuente la sobreexpresión de la COX-2. Se incluyeron un total de 60 perros que presentaban distintos tipos de tumores, los cuales quedan reflejados en la *tabla 3*.

A todos los animales se les realizaron análisis sanguíneos y urinarios, pruebas de diagnóstico por imagen y citologías, al comienzo y durante el estudio. Todos los perros fueron tratados con firocoxib, a razón de 5 mg/kg cada 24 horas, y 23 de ellos recibieron también un quimioterápico según el tipo de tumor y bajo criterio del clínico.

Los resultados muestran que todos los perros implicados toleraron la administración de firocoxib a largo plazo. Se produjeron dos episodios leves gastrointestinales asociados a los tratamientos quimioterápicos. Los controles sanguíneos realizados durante el tratamiento no mostraron cambios significativos durante el mismo. Tres animales desarrollaron insuficiencia renal; de éstos, dos presentaron lesiones renales no atribuibles a la administración del firocoxib y en el otro no se llegó a saber la causa.

Los resultados en cuanto a la progresión de la enfermedad y el tiempo de supervivencia según los tipos de tumores pueden observarse en la *tabla 3*.

En los CCT urinarios y CCE, los resultados en cuanto al tiempo de supervivencia y la evolución de la enfermedad son pare-

cidos o ligeramente superiores a los estudios publicados en la bibliografía con el piroxicam administrado solo o junto a quimioterápicos. A destacar son los resultados obtenidos en los melanomas orales. Diversos estudios han descrito supervivencias medias, tras cirugías radicales, de 150 a 318 días o tasas de supervivencia del 35% tras un año. En perros sin tratar, los tiempos de supervivencia media son de 65 días según otros autores. Recordemos que en dos perros del estudio tratados únicamente con firocoxib los tiempos de supervivencia son muy superiores a los descritos. En cuanto al resto de tumores, con los datos obtenidos no se pueden sacar conclusiones significativas.

Estos resultados demuestran la tolerancia del firocoxib en tratamientos largos, incluso cuando éste es combinado con quimioterapia. Igualmente, podemos comparar la eficacia del producto con la del piroxicam, especialmente en los tumores urinarios, asociando además la mayor seguridad que presenta el firocoxib. Además, se han observado respuestas positivas anecdóticas en casos particulares (melanoma oral, adenocarcinoma intestinal).

En conclusión, podemos decir que los pequeños avances que actualmente se están alcanzando en el campo de la oncología con el firocoxib nos abren las puertas hacia una nueva era en la investigación del tratamiento del cáncer en veterinaria. Estu-

dios prospectivos más controlados, la inclusión de casos control y la determinación de los niveles de COX-2, o niveles plasmáticos de PG, en diversos tipos de tumores, antes y después de la administración de los tratamientos, son aspectos a tener en cuenta a la hora de realizar nuevos estudios. □

Bibliografía disponible en www.argos.asisvet.com/bibliografias/merialfirocoxib94.doc

Marta León Artozqui
Doctora en Veterinaria
Técnico-Animales de Compañía
Merial Laboratorios

Osteoartritis canina

Sólo un coxib puede ofrecer un tratamiento de tan larga duración

Nueva presentación
Previcox® 180 comprimidos

Un nuevo envase clínico con 18 blisters de 10 comprimidos que:

- Cumple con las recomendaciones del Comité Europeo de Expertos en OA: permite una administración diaria de Previcox® durante 12 semanas con un solo envase.
- Evidencia la seguridad de Previcox® en tratamientos de larga duración y procura, además, una mejoría progresiva de la movilidad en el tiempo.
- Responde a las necesidades de los clientes: optimiza el coste del tratamiento y se facilita su prescripción.

1. Previcox 57 mg comprimidos maleable para perros. Previcox 227 mg comprimidos maleable para perros. 2. Cada comprimido contiene: Firocoxib 57 mg, Firocoxib 227 mg, mezcla de hierro (E170), caramelo E1506. 3. Títular de la autorización de comercialización MERIAL, 29 avenue Tony Garnier, F-69007 Lyon, Francia. Fabricante MERIAL, 4 Chemin du Gaillard, FR-31300 Toulouse, Francia. 4. ESPECIES DE DESTINO: Perros. 5. INDICACIONES: Alivio del dolor y de la inflamación asociada a la osteoartritis en el perro. 6. DOSIFICACIÓN: 57 mg/kg cada 24 horas. 7. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Administrar por vía oral. 8. RECOMENDACIÓN PARA UNA CORRECTA ADMINISTRACIÓN: Los comprimidos pueden ser machacados o no con el alimento. No machacar la dosis recomendada. La duración del tratamiento dependerá de la respuesta observada. Como no estudios de largo plazo se han realizado a 90 días, un tratamiento de larga duración deberá ser monitorizado con cuidado y bajo supervisión veterinaria regular. 9. CONTRAINDICACIONES: No utilizar en perros gestantes o en lactación. Evitar el uso de otros fármacos que contengan aspirina o salicilatos. 10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN: Manténgase fuera del alcance y a la vista de los niños. Este medicamento no precisa condiciones especiales de conservación. No utilizar después de la fecha de caducidad que figura en el envase. Los comprimidos partidos, deberán guardarse en su envase original y podrán ser almacenados por un máximo de 7 días. 11. ADVERTENCIAS ESPECIALES: El uso en animales jóvenes y en animales con insuficiencia renal, cardíaca o hepática puede conllevar un riesgo adicional. Si en este caso no se puede evitar el uso, estos perros requieren un monitoreo estrecho veterinario. Evitar el uso en animales deambulantes, especialmente si se trata de un perro de raza pequeña. Debe evitarse la administración simultánea de sustancias activas oprimidas de naturaleza. Este producto tiene efectos contra el embarazo cuando haya un riesgo de hemorragia gastrointestinal, a la animal ha recibido anteriormente insulina o a las AINEs. El tratamiento debe ser interrumpido si se observa cualquiera de estos signos: diarrea, vómito, sangre fecal oscura, pérdida súbita de peso, anorexia, letargo, degeneración de los glóbulos rojos, anemia y hemorragias. Un tratamiento previo con otros antiinflamatorios puede provocar la aparición o la agravación de efectos adversos y por lo tanto se recomienda mantener un periodo de al menos 24 horas sin ningún tratamiento antes de comenzar el tratamiento con Previcox. La duración del periodo de transición debe no obstante adaptarse en función de las propiedades farmacológicas de los productos administrados anteriormente. No administrar Previcox simultáneamente con otros AINEs o con glucocorticoides. Una suspensión del tracto gastrointestinal puede ser exacerbada por las corticoides en animales a los que se administran antiinflamatorios no esteroideos. El tratamiento simultáneo con moléculas que muestran una acción sobre el flujo renal, como por ejemplo diuréticos o inhibidores del Sistema de Conversión de la Angiotensina (ECA), debe estar sujeto a control clínico. Debe evitarse la administración simultánea de sustancias activas potencialmente hepatotóxicas ya que puede haber un aumento del riesgo de toxicidad renal. Cualquier otra sustancia activa que presente un alto grado de toxicidad renal, puede compararse con Previcox y debe usarse simultáneamente con Previcox y puede por ello provocar efectos adversos. En caso de ingesta accidental, consulte inmediatamente con un médico y muéstrele el prospecto o la etiqueta. Lave las manos después de usar el producto. 14. PRECAUCIONES ESPECIALES: Todo medicamento veterinario no utilizado o no totalmente derivado del mismo deberá eliminarse de conformidad con las normativas locales. 15. FECHA EN QUE FUE APROBADO EL PROSPECTO POR ULTIMA VEZ: 07/02/04. 16. INFORMACIÓN ADICIONAL: Los comprimidos maleables Previcox son diseñados a fin de asegurar una dosificación precisa y cómoda antes de administrarla a animales a fin de facilitar su administración en el perro. REGISTRO CENTRALIZADO EMA NÚMERO 454545001-004.