

## ESTUDIO PRELIMINAR DEL EFECTO ULCEROGÉNICO DE DOSIS ÚNICAS DE CELECOXIB, IBUPROFENO E INDOMETACINA EN RATAS ALBINAS

Comparative study of the ulcerogenic effect of single doses of celecoxib, ibuprofen and indomethacin in rats albino

Francisco J. Ramírez C. y Sandra G. Bezada Q.

Laboratorio de Farmacología. Facultad de Farmacia y Bioquímica. UNMSM

### RESUMEN

Se evaluó la capacidad ulcerogénica a dosis única de tres drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINES) de amplio uso en Terapéutica como son el celecoxib, ibuprofeno e indometacina. Se utilizaron ocho (08) ratas macho albinas de la raza Sprague-Dawley, de 4 meses de edad, con un peso vivo entre 250-300g, mantenidas en ayuno durante 24h previo al ensayo. Fueron distribuidas al azar en 4 grupos y se les administró vía oral (orogástrica) Grupo 1: Indometacina 15 mg/kg, Grupo 2: Ibuprofeno 100 mg/kg, Grupo 3: Celecoxib 100 mg/kg, Grupo 4: Suero Fisiológico (Control). Los animales fueron sacrificados 24h después del tratamiento y se evaluaron lesiones macroscópicas en yeyuno. En el grupo control se observaron lesiones de grado 2. Estas lesiones se ubicaron en el lado mesentérico del yeyuno. En los animales tratados se observaron lesiones de grado 1, 3 y 4 (Tabla 1). Las lesiones estuvieron caracterizadas por el engrosamiento de la pared intestinal, pérdida de la mucosa, hiperemia y presencia de úlceras circulares. El tratamiento con celecoxib fue el que presentó menor daño. El mayor grado de lesión fue observado en el tratamiento con indometacina. En la mucosa gástrica el mayor daño se observó en los tratamientos con indometacina e ibuprofeno.

**Palabras clave:** Indometacina, celecoxib, ibuprofeno, ratas, inflamación aguda del intestino

### SUMMARY

The ulcerogenic capacity as a single oral dose of three nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) of ample use in Therapeutic as they are celecoxib, ibuprofen and indometacina was evaluated. Eight (08) male rats were distributed in four groups. Animals fasting during 24h previous to experiment. Group 1: Indomethacin was administrated 15 mg/kg oral dose. Group 2: Ibuprofen 100 mg/kg oral dose. Group 3: Celecoxib 100mg/kg oral dose. Group 4: physiological serum (Control). Macroscopic evaluation of small intestine (jejunum-ileum) were carried out at first day after drug administration. Intestinal injury were observed along the mesenteric side of the middle and distal jejunum. Macroscopic lesions consisted of bowel thickening and dilatation, absence of the mucosa, hyperemia and multiple round ulcers. The treatment with celecoxib was the one that displayed minor damage. The greater degree of injury was observed in the treatment with indomethacin. In the gastric mucosa the greater damage was observed in the treatments with indomethacin and ibuprofen

**Key Words:** Indomethacin, celecoxib, ibuprofen, rats, acute bowel inflammation

### INTRODUCCIÓN

El presente trabajo tiene como objetivo evaluar la capacidad ulcerogénica en dosis única de tres drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINES) de amplio uso en medicina humana como son el celecoxib, ibuprofeno e indometacina.

Los AINEs son las drogas más frecuentemente prescritas a nivel mundial para el tratamiento del dolor y la inflamación, pero uno de los principales limitantes para su uso son los efectos adversos colaterales a nivel gastrointestinal (1, 2,3).

Estas drogas basan su mecanismo de acción en la inhibición de la ciclooxigenasa (COX) bloqueando la conversión de ácido araquidónico en prostaglandinas. Existen 2 tipos de ciclooxigenasas. La ciclooxigenasa 2 es la responsable del dolor e inflamación. La ciclooxigenasa 1 interviene en el mantenimiento de las funciones de diferentes órganos como el estómago y el riñón. Los antiinflamatorios clásicos inhiben ambos tipos de enzimas. En la actualidad existen antiinflamatorios que inhiben sólo la ciclooxigenasa 2 (llamados coxibs) sin afectar a la ciclooxigenasa 1.

A quien debe dirigirse la correspondencia. E-mail: framirez@unmsm.edu.pe

La indometacina es un inhibidor no selectivo de ciclooxigenasa que posee propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas potentes, aunque su toxicidad ha limitado su uso (1,4). En humanos, la administración crónica de indometacina produce inflamación gastroentérica y en animales experimentales la administración aguda reproduce el mismo cuadro (5,6). El Ibuprofeno es un AINE derivado de ácido propiónico cuyos efectos adversos son inflamación gastroentérica aunque la incidencia es menor al compararse con la indometacina (1,7). Celecoxib es un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) que está indicado para el alivio del dolor crónico en la osteoartritis y la artritis reumatoidea (8). Se le asocia con menos efectos adversos que los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) convencionales antes mencionados.

Sin embargo, no hay ningún dato que demuestre que un antiinflamatorio, utilizado a dosis equivalentes, sea claramente superior a otro, de modo que deben valorarse diferentes factores de riesgo como la edad del paciente, enfermedad que padece, tratamientos actuales, vía de administración y tiempo de uso para elegir el tipo de AINE. En el presente estudio se evaluó el poder ulcerogénico sobre mucosa gástrica e intestinal de una dosis única de tres AINEs.

## MATERIALES Y METODOS

### Lugar de Estudio

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Farmacología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

### Animales

Se utilizaron ocho (08) ratas macho albinas de la raza Sprague-Dawley, de 4 meses de edad, con un peso entre 250-300g de peso vivo, en aparente buen estado de salud, mantenidas con ciclos de 12h de luz y 12 h oscuridad, a temperatura controlada (20°C aprox). Previo al tratamiento fueron sometidas a 24 h de ayuno manteniendo libre acceso a agua.

### Tratamiento

Las ratas fueron distribuidas al azar en 4 grupos de 2 ratas y se les administró Vía Oral las siguientes drogas:

- Grupo 1: Indometacina 15 mg/kg.
- Grupo 2: Ibuprofeno 100 mg/kg.
- Grupo 3: Celecoxib 100 mg/kg.
- Grupo 4: Suero fisiológico (Control)

A las 24h de iniciado el tratamiento se anestesiaron a los animales con pentobarbital sódico vía intraperitoneal y se procedió a una laparotomía exploratoria. Se tomó aproximadamente 10 cm de la parte media del intestino delgado para la evaluación de las lesiones. A continuación se sacrificaron los animales y se colectó el estómago para el estudio patológico.

### Evaluación del daño gastrointestinal

Para la determinación del daño tisular y la inflamación del intestino delgado, la muestra colectada fue abierta longitudinalmente por el lado opuesto al mesenterio, seleccionando la sección correspondiente al yeyuno-ileon. A nivel macroscópico se utilizó la escala propuesta por Yamada et al. (5). que considera seis grados de lesión.

Para el estudio de mucosa gástrica, los estómagos una vez removidos fueron abiertos a lo largo de la curvatura mayor y enjuagados con solución de Tyrode para el examen de las lesiones las cuales se evaluaron como Índice de Ulceración (IU) utilizando la clasificación de Jiménez, 1986 (9).

Para evitar la subjetividad en los resultados de las lesiones a nivel gastrointestinal, todas las evaluaciones se realizaron utilizando ensayo a doble ciego.

## RESULTADOS

A nivel intestinal, 24h después de administrados los tratamientos, los animales del grupo control presentaron lesiones de grado 2, las que fueron ubicadas en el lado mesentérico del yeyuno. En los animales tratados se observaron lesiones de grado 1, 3 y 4 (Tabla 1). Las lesiones estuvieron caracterizadas por el engrosamiento de la pared intestinal, pérdida de la mucosa, hiperemia y presencia de úlceras circulares. El tratamiento con celecoxib fue el que presentó menor daño no observándose úlceras en el segmento de intestino evaluado ni en la totalidad del órgano (duodeno-ileon) (Figura 1). El mayor grado de lesión fue observado en el tratamiento con indometacina al observarse la presencia de úlceras hemorrágicas e hiperemia en yeyuno medio y distal. El tratamiento



con ibuprofeno presentó una sola úlcera circular en uno de los animales tratados siendo característica la presencia de petequias a lo largo del segmento de intestino evaluado.

En la mucosa gástrica el mayor daño se observó en los tratamientos con indometacina e ibuprofeno. Los animales del grupo control mostraron lesiones

de grado 2 caracterizándose por hiperemia y la presencia de varias úlceras hemorrágicas. En todos los animales que presentaron lesiones las úlceras se ubicaban en la región próxima al píloro. Mientras que el menor daño se observó en el grupo tratado con celecoxib donde se observó un número reducido de úlceras de pequeño tamaño. (Tabla 2).

Tabla 1.  
Grado de lesión macroscópica (\*)

ANIMAL	DROGA	GRADO	OBSERVACIONES
1	Ibuprofeno	Tres	Ulceración única con mucosa hiperémica.
2	Indometacina	Tres	Ulceración única con mucosa hiperémica.
3	Ibuprofeno	Uno	Hiperemia y/o sangrado petequial.
4	Celecoxib	Uno	Hiperemia y/o sangrado petequial.
5	Control	Dos	Ulceración única.
6	Control	Dos	Ulceración única
7	Indometacina	Cuatro	Múltiples ulceraciones.
8	Celecoxib	Uno	Hiperemia y/o sangrado petequial

(\*): En yeyuno de ratas albinas tratadas con AINES. Escala de Yamada et al (1993).

Figura 1.  
Dilatación de pared intestinal, hiperemia y úlceras circulares en muestra 5 y 6. La muestra 4 no presenta lesiones.

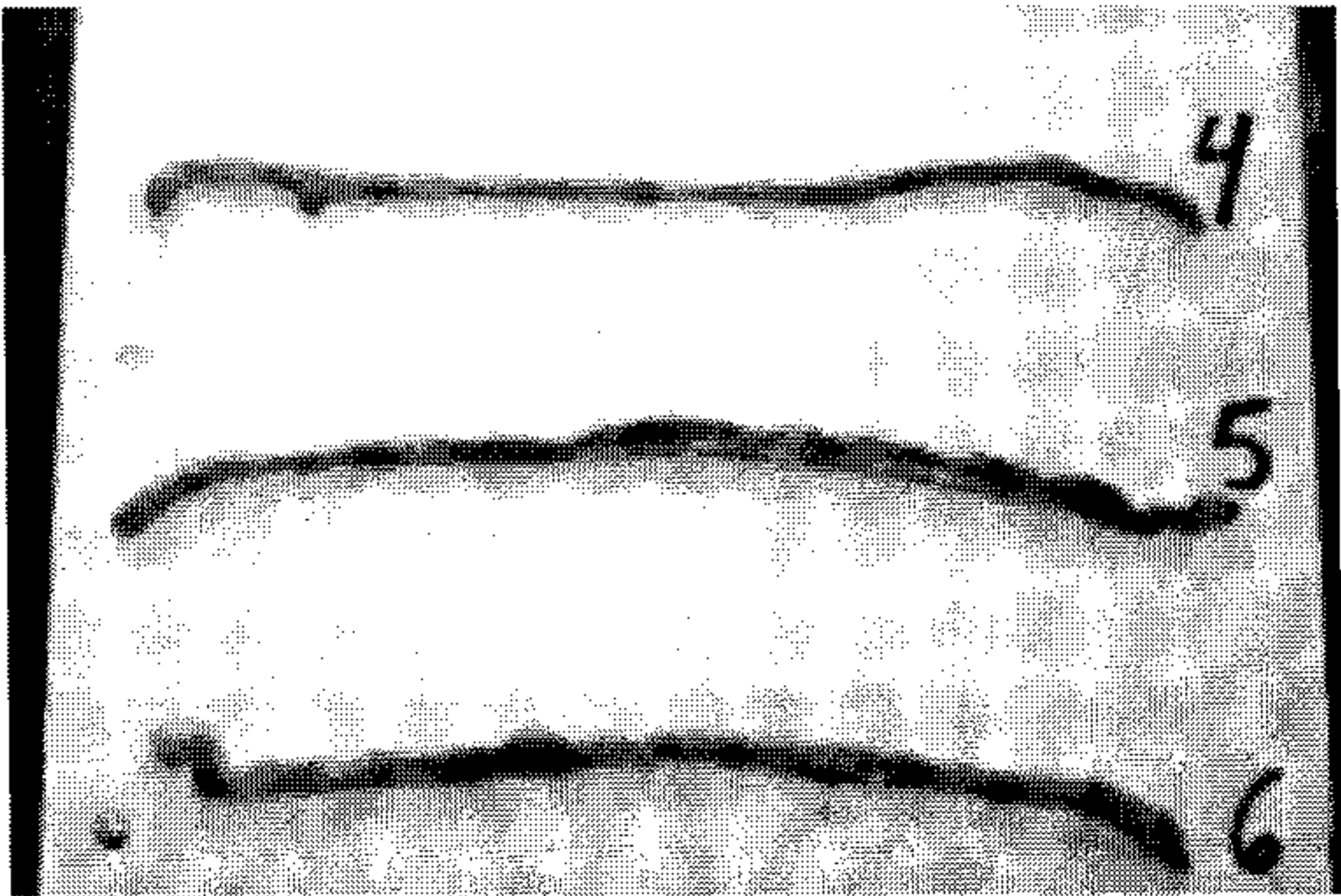


Tabla 2.  
Grado de lesión macroscópica (\*)

ANIMAL	DROGA	GRADO	OBSERVACIONES
1	Ibuprofeno (100 mg/kg)	Dos	Úlcera única hemorrágica de longitud mayor de 5 mm.
2	Indometacina (15 mg/kg)	Tres	Varias úlceras de Grado 2
3	Ibuprofeno (100 mg/kg)	Uno	Úlcera hemorrágica dispersa de longitud menor de 5mm.
4	Celecoxib (100 mg/kg)	Uno	Úlcera hemorrágica dispersa de longitud menor de 5mm.
5	Control (Suero fisiológico)	Dos	Úlcera única hemorrágica de longitud mayor de 5 mm.
6	Control (Suero fisiológico)	Dos	Úlcera única hemorrágica de longitud mayor de 5 mm.
7	Indometacina (15 mg/kg)	Dos	Úlcera única hemorrágica de longitud mayor de 5 mm.
8	Celecoxib (100 mg/kg)	Cero	Sin lesión

(\*): En mucosa gástrica de ratas albinas tratadas con AINES. Escala de Jiménez (1986).

Figura 2.  
Mucosa gástrica de ratas albinas tratadas con AINES.



## DISCUSION

En este estudio preliminar, las dosis empleadas de los diferentes AINEs, administradas vía intragástrica no causaron mortalidad en ninguno de los grupos tratados. A las 24 h después de haber sido administradas las drogas, se evidenciaron daños en mucosa gástrica y yeyuno-ileon, en los tres tratamientos. El mayor grado de lesión se observó con el uso de indometacina observándose úlceras hemorrágicas en mucosa gástrica y yeyuno; estos hallazgos son similares a los obtenidos en otros estudios donde se emplearon ratas no mantenidas en ayuno (10,11). Por otro lado, Yamada et al. (9) reportaron un cuadro de inflamación intestinal aguda sin causar mortalidad, similar a lo obtenido en este trabajo, utilizando dosis de 7.5 mg/kg de indometacina en ratas albinas Sprague-Dawley en las primeras 24h post inyección subcutánea. En humanos se ha dejado de usar masivamente el uso de este medicamento por presentarse similares lesiones GI al administrarse vía oral para el tratamiento de la inflamación y el dolor. El ibuprofeno es otro AINE inhibidor no selectivo que también presenta actividad ulcerogénica en otras especies animales como caninos (12). Al igual que indometacina presenta similares efectos adversos sobre tracto GI incluso se ha reportado toxicidad ocular cuando su uso se prolonga a más de dos semanas (13). El empleo en medicina veterinaria del ibuprofeno es

muy limitado pues se le considera una droga de toxicidad alta para perros y gatos (14). El celecoxib esta clasificado como AINE selectivo de COX2 el cual ha demostrado, en estudios realizados en humanos, no originar úlceras GI incluso si se emplea por varios días (15). Sin embargo, en este estudio se ha evidenciado daño con aparición de úlceras y sangrado petequial en mucosa gástrica e intestino cuando se le administra a ratas albinas en ayunas; si bien la severidad de las lesiones es bastante menor que las obtenidas con indometacina e ibuprofeno. A pesar de las ventajas observadas del uso de celecoxib en humanos, aún no se emplea como AINE de primera elección para el tratamiento de artritis (16). Más aún, en medicina veterinaria se viene evaluando su eficacia en el tratamiento de la osteoartritis inducida experimentalmente en caninos, en donde a dosis de 200mg / 10 kg / día tiene un efecto condroneutral, de no regresión, en la osteoartritis del canino contrariamente a los resultados positivos obtenidos in Vitro. (17).

La evaluación del daño gastrointestinal de estos tres AINEs, en el presente estudio preliminar, ha permitido demostrar que la administración oral de una única dosis de estos compuestos podría evidenciar daño en mucosa gástrica y yeyuno-ileon. Se recomienda realizar el estudio comparativo a nivel microscópico así como evaluar en animales de compañía la triada dosis-eficacia-seguridad de estos AINEs.