



# Meloxicam

## ¿Un antiinflamatorio más seguro?

**Los nuevos antiinflamatorios que inhiben selectivamente a la ciclooxigenasa 2 como el meloxicam, no han demostrado aún mayor seguridad que las drogas ya existentes**

### Datos útiles

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) representan un grupo de medicamentos muy ampliamente utilizado en todo el mundo, tanto por prescripción médica como por automedicación.

Sin embargo a más de 100 años de la introducción de la aspirina como la primera droga antiinflamatoria **el problema de su toxicidad, principalmente gastrointestinal (GI) sigue siendo importante**<sup>1</sup>.

Recientemente se ha comercializado en nuestro país el meloxicam, un nuevo AINE que es promovido ampliamente aquí y en otros países como un inhibidor selectivo de la enzima ciclo oxigenasa 2 (COX2).

Desde hace más de 25 años se conoce que los AINE inhiben a la ciclooxigenasa (COX), enzima que interviene en la síntesis de prostaglandinas, mecanismo que parece explicar -al menos parcialmente,- tanto sus efectos terapéuticos: antiinflamatorio, analgésico y antipirético, como sus efectos adversos más serios: toxicidad GI, retención de sodio y agua, alteraciones de la coagulación, etc..

A principios de la década del 90 se identifican dos isoenzimas de la ciclooxigenasa: 1) la COX1 "constitutiva", sería responsable de la síntesis de prostaglandinas con "funciones domésticas": citoprotección de la

mucosa gástrica, flujo sanguíneo renal, etc. y 2) la COX2 "inducida", que aumenta en los tejidos cuando se desencadena un estímulo inflamatorio, aunque existen datos que sugieren que ella juega un rol "constitutivo" en el sistema nervioso central<sup>2</sup>.

Estos nuevos descubrimientos han impulsado una fuerte investigación y comercialización de nuevos AINE como el meloxicam, basados en la hipótesis que un inhibidor selectivo de COX2 conservaría su eficacia antiinflamatoria y analgésica, sin los efectos adversos GI, renales, etc. derivados de la inhibición de la COX1.

**Uno de los principales objetivos de la investigación en terapéutica es la búsqueda de drogas más seguras,** y estos hallazgos han abierto una esperanza en el campo de los antiinflamatorios. Sin embargo hasta la fecha no hay evidencias concluyentes que apoyen la mayor seguridad de los inhibidores selectivos de la COX2 como el meloxicam.

### AINE y su toxicidad

Los efectos adversos GI, especialmente los más serios: sangrado, úlcera y perforación son las principales preocupaciones a considerar en el momento de seleccionar un antiinflamatorio.

Los resultados de **varios estudios han mostrado claras diferencias en los riesgos de aparición de efectos adversos GI que están asociados con el uso de diferentes AINE. Siendo ibuprofeno y diclofenac las drogas con menor riesgo asociado,** piroxicam, ketoprofeno, tolmetina y azapropazona son las de mayor riesgo y quedan en un escalón intermedio aspirina, sulindac, naproxeno, e indometacina<sup>3</sup>.

**El paracetamol medicamento analgésico y antipirético sin propiedades antiinflamatorias presenta una toxicidad GI baja, inclusive menor a la del ibuprofeno**<sup>4</sup>.

Es conocido que **el riesgo de aparición de efectos adversos está correlacionado con la dosis,** lo que puede explicar el mejor perfil de seguridad del ibuprofeno ya que en los diferentes estudios ha sido usado en dosis comparativamente más baja (menos de 1,6 gr./día). Sin embargo disponemos de poca información sobre cuáles son las dosis equivalentes de las drogas antiinflamatorias, lo que torna difícil la interpretación de los estudios que comparan la seguridad de diferentes AINEs.

También la vida media parece guardar relación con el riesgo de hemorragia gastrointestinal. Cuanto más tiempo esté la mucosa gastrointestinal expuesta a inhibidores de las prostaglandinas mayores serán las



posibilidades de efectos adversos. El ibuprofeno con una vida media de 2 hs. se asocia a mucho menor riesgo que el piroxicam cuya vida media es de aproximadamente 50 hs. En este sentido debemos recordar que la vida media del meloxicam es de 20 hs.

Por otro lado la hipótesis de que la mayor selectividad por la COX2 debería asociarse a menor incidencia de efectos adversos no ha encontrado una clara correlación, cuando se cruzan los datos del riesgo relativo asociado a cada AINE, con estudios *in vitro* que valoran las diferencias de selectividad COX2/COX1 de cada uno de ellos.

Otro factor importante es la edad, **constituyendo los ancianos el grupo de más alto riesgo de presentar complicaciones GI.**

En resumen, podemos decir que la seguridad de los AINE depende de varios factores como son: la concentración sanguínea alcanzada, el tiempo que el antiinflamatorio permanece en la mucosa gástrica, el carácter ácido o no de la droga, la edad de los pacientes. También es necesario recordar que los estudios "in vitro" (inhibición selectiva de la COX2) no son suficientes para evaluar el perfil de seguridad de las drogas<sup>6</sup>.

### **Meloxicam: algunos estudios clínicos**

En un ensayo de 6 semanas de duración en pacientes con osteoartritis de cadera, los autores concluyen que el meloxicam es comparable al piroxicam en seguridad y eficacia<sup>7</sup>.

En el estudio de Hosie y colaboradores con un seguimiento de 6 meses en pacientes con osteoartritis tampoco hubo diferencias significativas entre meloxicam y diclofenac cuando se compararon su seguridad y eficacia<sup>8</sup>.

En otro estudio 379 pacientes fueron tratados con meloxicam o naproxeno por un periodo de 6 meses. La eficacia fue similar en ambos grupos. Los efectos adversos GI fueron menores en el grupo tratado con meloxicam; sin embargo la incidencia global de eventos adversos fue similar en ambos grupos y la incidencia de pacientes que debieron retirarse del estudio por falta de eficacia fue mayor en el grupo meloxicam<sup>9</sup>.

El estudio de Distel y colaboradores<sup>10</sup> (de dudoso rigor metodológico), analizó varios ensayos clínicos incluyendo voluntarios sanos, pacientes con artritis reumatoidea, artrosis y otras patologías reumáticas. Se utilizaron distintas formas farmacéuticas, vías de administración diferentes y una gran variabilidad en el tiempo de exposición a la droga. Los resultados mostraron que el meloxicam 7,5 mg/día y 15 mg/día presentó generalmente mayor tolerabilidad gastrointestinal comparado con piroxicam 20 mg/día, diclofenac de liberación prolongada 100 mg/día y naproxeno 750-1000 mg/día en los siguientes parámetros: total de efectos adversos GI, efectos GI severos, efectos GI no serios, discontinuación del tratamiento debido a efectos GI, dolor abdominal, dispepsia, etc. Sin embargo, no hubo diferencias

significativas entre meloxicam y diclofenac en la incidencia de perforaciones, úlceras o sangrado, ni entre meloxicam y piroxicam en la incidencia de efectos adversos del tracto GI superior (úlceras gástricas, duodenales, melena, náuseas, vómitos, dispepsias).

La incidencia de otros efectos adversos asociados al tratamiento con AINE fue similar en todos los grupos<sup>10</sup>.

### **Reflexiones**

Aunque con frecuencias bajas el **meloxicam ha sido asociado con la aparición de efectos GI severos: sangrado, úlceras y perforaciones**<sup>11</sup>. Tanto es así que en varios países europeos las autoridades han alertado sobre este problema y han obligado al laboratorio productor del medicamento a cambiar el modo de promoción y el texto del prospecto<sup>12,13</sup>. Con los datos disponibles es prematuro afirmar que el meloxicam produzca menos efectos tóxicos GI o de otro tipo que los demás AINE. Faltan estudios que lo comparen con los que han mostrado un perfil de seguridad más favorable: el ibuprofeno como antiinflamatorio y el paracetamol como analgésico, o inclusive con algunas drogas inhibitoras selectivas de la COX2 no tan nuevas como: nimesulida, nabumetona, etodolac, etc.

**Grandes ensayos clínicos bien diseñados y buenos estudios epidemiológicos son aún necesarios para establecer el real lugar del meloxicam en la terapéutica actual.**



### Recuerde

En el momento de elegir un fármaco del grupo AINE para tratar un cuadro clínico con dolor y/o inflamación, ya que no existen diferencias importantes en la eficacia, la selección debe basarse en su toxicidad relativa.

Con el fin de disminuir la morbimortalidad y costo, las estrategias que se deben seguir son:

1. Seleccionar el fármaco del grupo AINE con menor riesgo de complicaciones G.I., por ej.: el ibuprofeno.
2. Usar la dosis más baja y durante el menor tiempo posible.
3. Elegir el paracetamol en todos los casos en los que no esté involucrado el componente inflamatorio<sup>14</sup>. \*

G.P.

### Bibliografía

1. Donnelly MT, Hawkey CJ. COX II inhibitors a new generation of safer NSAIDs?. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:227-236.
2. Meloxicam: implicaciones clínicas de la inhibición selectiva de la ciclooxigenasa. *Butlletí Groc* 1997;10:5-8.
3. Henry D, Y Lim LL, Garcia Rodriguez LA, Perez Gutthann S, Carson JL, Griffin M et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996;312:1563-1566.
4. Laporte J. Hemorragia gastrointestinal y AINE. *Medicamentos y Salud* 1997;1:12-13.
5. Noble S, Balfour JA. Meloxicam. *Drugs* 1996;51:424-430.
6. Jouzeau JY, Terlain B, Abid A, Nédélec E, Netter P. Cyclooxygenase Isoenzymes. *Drugs* 1997;53:563-582.
7. Lindén B, Distel M, Bluhmki E. A double-blind study to compare the efficacy and safety of meloxicam 15 mg with piroxicam 20 mg in patients with osteoarthritis of the hip. *Br J Rheumatol* 1996;35 (suppl.1):35-38.
8. Hosie J, Distel M, Bluhmki E. Meloxicam in osteoarthritis: a 6-month, double-blind comparison with diclofenac sodium. *Br J Rheumatol* 1996;35 (suppl.1):39-43.
9. Wojtulewski JA, Schattenkirchner M, Barceló P, Le Loet X, Bevis PJR, Bluhmki E, et al. A six-month double-blind trial to compare the efficacy and safety of meloxicam 7.5 mg daily and naproxen 750 mg daily in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996;35 (suppl.1):22-28.
10. Distel M, Mueller C, Bluhmki E, Freis J. Safety of meloxicam: a global analysis of clinical trials. *Br J Rheumatol* 1996;35 (suppl.1):68-77.
11. Huskisson EC, Ghozlan R, Kurthen R, Degner FL, Bluhmki E. A long-term study to evaluate the safety and efficacy of meloxicam therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996;35 (suppl.1):29-34.
12. Fenn GC, Morant M, Shield MJ. Gastrointestinal complications and meloxicam (letter). *Br J Rheumatol* 1997;36:1234.
13. Meloxicam and gastrointestinal toxicity. *Prescrire international* 1998;7:115.
14. Brooks P. Rheumatology: recent advances. *BMJ* 1998;316:1810-1812.