

Meloxicam: revisión clinicofarmacológica

M. PAULINO HUERTAS

RESUMEN

Las propiedades analgésicas, antitérmicas y antiinflamatorias de los AINE los hacen idóneos para una gran variedad de enfermedades y útiles para muy diversas especialidades.

En este artículo se desarrollan los siguientes aspectos: farmacodinamia; interacciones farmacológicas; efectos adversos; farmacocinética; seguridad cardiovascular, gastrointestinal y renal; eficacia en la artrosis; en la artritis reumatoide, en la espondilitis anquilosante, en la lumbalgia aguda y en el dolor postoperatorio; aspectos farmacoeconómicos y finalmente el meloxicam frente a la enfermedad tumoral y la hipersensibilidad a AINE.

El meloxicam es una sustancia segura a nivel digestivo y cardiovascular, con un perfil de eficacia similar al de los AINE convencionales.

Palabras clave: Meloxicam. Seguridad. Eficacia.

ABSTRACT

The analgesic, antipyretic and anti-inflammatory properties of NSAIDs make them ideal for treating a large variety of complaints and very useful in different medical specialties.

This article discusses the following aspects: pharmacodynamics; pharmacological interactions; adverse effects; pharmacokinetics; cardiovascular, gastrointestinal and renal safety; efficacy in arthrosis; rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, acute lumbago and postoperative pain; pharmacoeconomic aspects and finally the efficacy of meloxicam against tumoral disease and hypersensitivity to NSAIDs.

Meloxicam is safe on a digestive and cardiovascular level, with an efficacy profile similar to conventional NSAIDs.

Key words: Meloxicam. Safety. Efficacy.

Médico adjunto Servicio Reumatología
Complejo Hospitalario de Ciudad Real
(SESCAM)
Ciudad Real

Dirección para correspondencia:

Marcos Paulino Huertas
Médico adjunto Servicio Reumatología
Complejo Hospitalario de Ciudad Real
(SESCAM)
Ciudad Real

INTRODUCCIÓN

Los AINE son una de las familias de fármacos más empleados en la actualidad. Sus propiedades analgésicas, antitérmicas y, especialmente, antiinflamatorias, los hacen idóneos para una gran variedad de enfermedades, y útiles para muy diversas especialidades.

No obstante, la potencial toxicidad de estos medicamentos y sus efectos secundarios exigen al clínico un conocimiento somero de sus características farmacodinámicas, farmacocinéticas y ámbito de interacciones.

Un ejemplo claro lo tenemos en la reciente retirada del rofecoxib, inhibidor selectivo de la COX-2, por su mayor incidencia de efectos isquémicos vasculares en un estudio realizado en Canadá, que testaba su eficacia en el tratamiento de los pólipos colónicos. El vacío dejado por este producto refuerza la necesidad de buscar alternativas en los pacientes subsidiarios de tratamiento con AINE, que actúen preferentemente sobre la COX-2. En enfermos con úlcera péptica, gastritis, esofagitis, uso de anticoagulantes o AAS a dosis antiagregantes, la conveniencia de evitar inhibir la COX-1 conduce a conocer mejor al otro COX-2 selectivo disponible, el celecoxib, y a un inhibidor preferencial de la COX-2, el meloxicam.

Desarrollaremos el artículo centrándonos en una serie de aspectos, reflejados en la tabla 1.

FARMACODINAMIA

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son un grupo químicamente heterogéneo, ácidos débiles en su mayoría, agrupados en diferentes familias químicas que manifiestan diferencias tanto en su respuesta como en su perfil farmacocinético. Debido a esta gran heterogeneidad química es poco probable que compartan un único mecanismo de acción¹.

La capacidad de penetración y distribución de los AINE en cada tejido varía, dependiendo de sus peculiaridades farmacocinéticas. Además, los niveles plasmáticos de los AINE no son necesariamente una guía hacia su actividad antiinflamatoria debido a que, normalmente, existe una transferencia lenta del medicamento entre la sangre y sus lugares de acción, lo que puede indicar que se produzca una menor fluctuación en la concentración del medicamento, con el tiempo, en estos compartimentos internos.

Tabla 1. Estructura del artículo

| Aspectos desarrollados en el artículo |
|---|
| 1. Farmacodinamia |
| 2. Interacciones farmacodinámicas |
| 3. Efectos adversos |
| 4. Farmacocinética |
| 5. Seguridad cardiovascular |
| 6. Seguridad gastrointestinal |
| 7. Perfil de seguridad renal |
| 8. Eficacia en artrosis |
| 9. Eficacia en artritis reumatoide |
| 10. Eficacia en espondilitis anquilosante |
| 11. Eficacia en lumbalgia aguda |
| 12. Eficacia en dolor postoperatorio |
| 13. Aspectos farmacoeconómicos |
| 14. Meloxicam y enfermedad tumoral |
| 15. Meloxicam e hipersensibilidad a AINE |
| 16. Conclusiones |

El mecanismo de acción de los AINE se basa en la inhibición de la actividad de la ciclooxigenasa (COX), dentro de un complejo enzimático de la endoperoxidasa sintetasa de las prostaglandinas. El centro activo COX convierte el ácido araquidónico en endoperoxidos cíclicos, mediante la incorporación de 2 moléculas de O₂, las cuales se transforman a continuación en prostaglandinas, tromboxanos y prostacilinas (Fig. 1). La COX presenta 2 isoformas que difieren en su patrón de expresión, modo de regulación y función biológica (Fig. 2)².

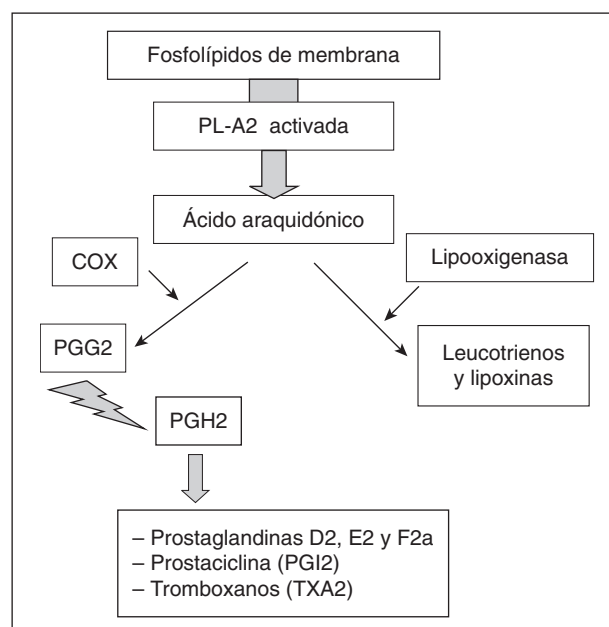


Figura 1. Cascada del ácido araquidónico.

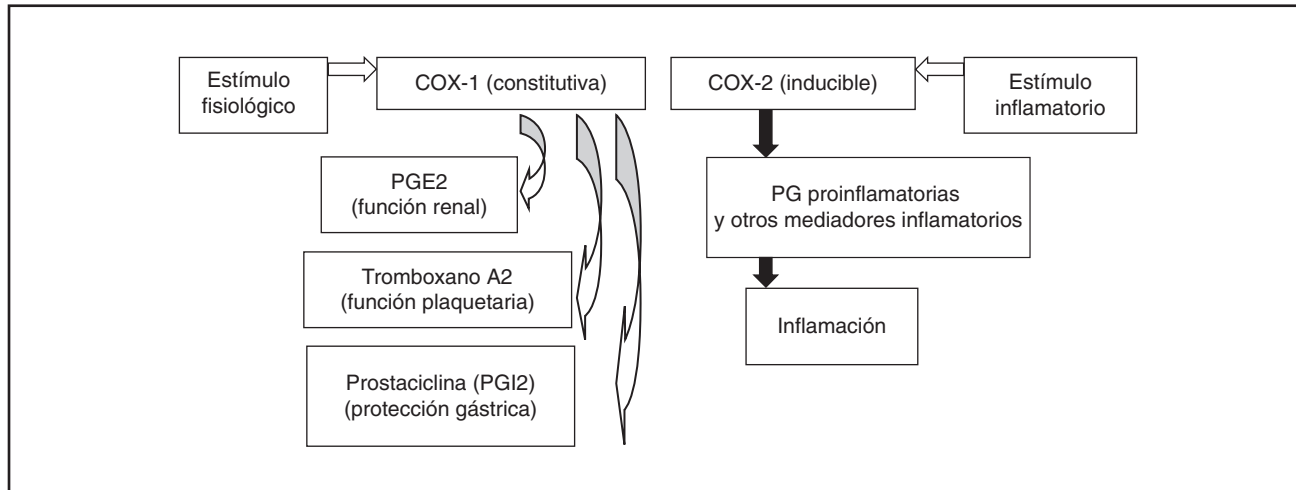


Figura 2. Mecanismos de acción COX-1 y COX-2.

COX-1 se considera generalmente como la isoforma homeostática de la enzima, dado que se expresa de forma constitutiva en un alto número de tejidos (Fig. 3).

COX-2 se expresa mediante un proceso de inducción, sensible a una amplia variedad de estímulos fisiológicos y patológicos, en numerosos tejidos.

El meloxicam (Fig. 4) se considera un bloqueador preferencial de la COX-2. En tanto que los productos de esta enzima participan en los mecanismos patogénicos de inflamación, dolor, etc., la inhibición de su síntesis por los AINE sería responsable de su actividad terapéutica antiinflamatoria y analgésica. La inhibición de las prostaglandinas dependientes de la COX-2 interfiere en la transmisión nociceptiva tanto a nivel de las terminaciones sensitivas como en las neuronas centrales, lo que explicaría su efecto analgésico central en enfermedades inflamatorias y no inflamatorias. Por otro lado, la COX-2

parece responsable de la síntesis de la PGE2 y PGI2 en relación con respuestas fisiológicas renales, vasculares y del tracto reproductor, de manera que los efectos de los AINE sobre estos sistemas son también dependientes de su acción sobre la COX-2 y, por tanto, inseparables de sus efectos terapéuticos.

La COX-1 media los efectos de las prostaglandinas a nivel gastrointestinal y en la agregación plaquetaria, siendo su inhibición responsable de la gastrolesividad de los AINE, así como de su efecto antiagregante plaquetario.

Los estudios realizados para valorar la potencia de inhibición de meloxicam sobre COX-1 y COX-2 varían entre las 3 y 8 veces mayor potencia inhibitoria preferencial de COX-2, a diferencia de otros AINE (Tabla 2).

Es preciso señalar que los productos de las isoenzimas COX son sólo una pequeña parte del conjunto

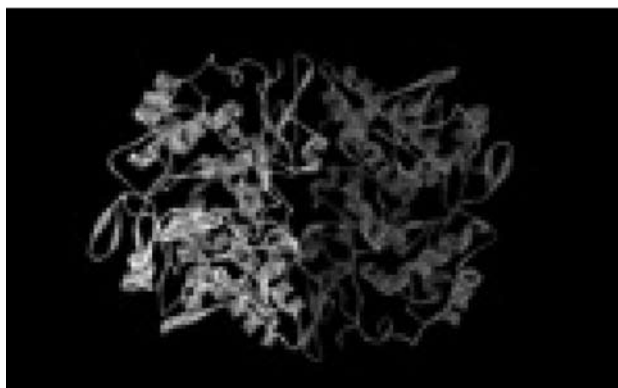


Figura 3. Estructura 3D de la COX-2.

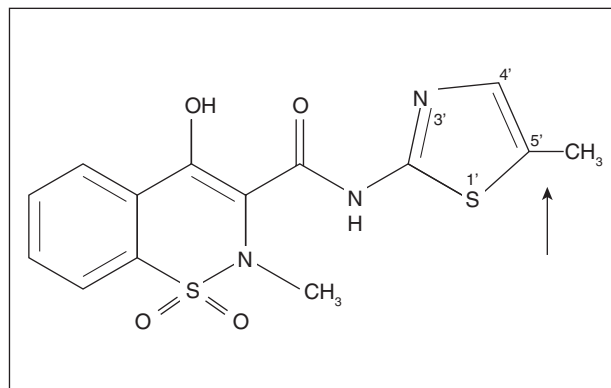


Figura 4. Estructura del meloxicam.

Tabla 2. Clasificación de los AINE en base a su inhibición de la COX

| Fármaco | IC ₅₀ COX-2/IC ₅₀ COX-1 Ratio |
|--|---|
| <i>Inhibidores preferenciales COX-1</i> | |
| – Aspirina | 5,25/163 |
| – Diclofenaco | 0,06/7,59 |
| – Flurbiprofeno | 1,24/12,7 |
| – Ibuprofeno | 0,8/53 |
| – Indometacina | 5,2/60 |
| – Ketoprofeno | 4,6 |
| – Meclofenamato | 6,5/6,6 |
| – Ácido mefenámico | 20 |
| – Naproxeno | 0,59/59 |
| – Ácido nilumínico | 60 |
| – Piroxicam | 7,7/300 |
| – Sulindaco | 36,6/100 |
| – Tenoxicam | 1,34 |
| – Ácido tolfenámico | 16,6 |
| <i>Inhibidores preferenciales o selectivos COX-2</i> | |
| – 6-MNA (metabolito de la nabumetona) | 0,28/1,46 |
| – Etodolaco | 0,8 |
| – Meloxicam | 0,01/0,8 |
| – Nimesulida | 0,01/0,9 |
| Inhibidores selectivos COX-2 | |
| – Celecoxib | 0,0027 |
| – CCP 28238 | 0,001/0,02 |
| – DuP 697 | 0,0003/0,08 |
| – L-745337 | 0,002/0,32 |
| – Rofecoxib | 0,001 |
| – NS-398 | 0,0003/0,1 |
| – SC-58135 | 0,001 |
| – T-614 | 0,001 |

de los mediadores celulares que pueden intervenir en la función biológica o patológica y, aun dentro de estos procesos, los AINE no pueden inhibir la vía de la lipooxigenasa, por lo que siguen formándose leucotrienos y otros elementos activos. Si la inhibición de la COX interrumpe sólo una parte de la respuesta, estos fármacos sólo pueden controlar parcialmente los procesos en los que intervengan numerosos mediadores³.

El análisis estructural y funcional de la COX aumenta el conocimiento general del procesamiento molecular en estas enzimas y del mecanismo molecular de inhibición de los AINE. El mecanismo de inhibición difiere en los diferentes AINE, así, el ácido acetilsalicílico (AAS) es un inhibidor irreversible que acetila de forma covalente un residuo de serina en el centro activo de la enzima⁴. Esto lo hace especial-

mente útil como antiagregante plaquetario, al ser esta una acción prolongada en el tiempo y dosis bajas, a diferencia del corto período antiagregante y a dosis plenas de otros AINE.

Durante la última década, se han descrito efectos antiinflamatorios inducidos por los AINE, cuyo principal grupo de efectos adversos se hallaba clasificado como de tipo gastrointestinal. Los estudios más recientes en animales (que ya se están transponiendo a humanos) están encaminados a reducir su toxicidad.

INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS

Se considera que se desarrolla una interacción farmacológica cuando la actividad de un fármaco aumenta, disminuye o se ve modificada por la administración previa, simultánea o subsiguiente de otro. En este sentido es necesario considerar incluso las plantas medicinales y algunos complementos alimenticios. La aparición de interacciones en animales o *in vitro* no implica necesariamente su aplicación directa a humanos; además, cuando se observan interacciones con un fármaco particular no se pueden trasladar estas interacciones a los fármacos químicamente relacionados. Sin embargo, todos estos efectos deben ser considerados y estudiados.

Así, podríamos esquematizar las interacciones del meloxicam en las siguientes:

– Otros AINE, incluyendo los salicilatos en altas dosis: la administración concomitante de más de un AINE puede incrementar el riesgo de úlcera gástrica intestinal y sangrado, debido a la acción sinérgica.

– Anticoagulantes orales, ticlopidina, heparina administrada en forma sistémica, trombolíticos: aumento del riesgo de sangrado. Si tal coprescripción no se puede evitar, se debe realizar una monitorización estrecha de los efectos del anticoagulante y del INR.

– Litio: se ha comunicado que los AINE incrementan el nivel plasmático del litio. Se recomienda que se vigile la litemia cuando se inicie, ajuste o suspenda la administración de meloxicam

– Metotrexato: al igual que otros AINE, meloxicam puede aumentar la toxicidad hematológica del metotrexato. En tal caso se recomienda una vigilancia estrecha del recuento celular sanguíneo.

– Contracepción: los AINE se han asociado con disminución de la eficacia de los dispositivos intrauterinos.

– Diuréticos: el tratamiento con AINE está asociado con la insuficiencia renal aguda en pacientes que se encuentran deshidratados. Los pacientes que reciben meloxicam y diurético deberán estar adecuadamente hidratados y ser vigilados respecto a la función renal antes de iniciar el tratamiento.

– Antihipertensivos (p. ej. bloqueadores β , inhibidores de la ECA, vasodilatadores, diuréticos): se ha comunicado una reducción en el efecto de los medicamentos antihipertensivos debido a la inhibición de prostaglandinas vasodilatadoras que se asocian con la administración de AINE.

– La colestiramina liga al meloxicam en el tracto gastrointestinal, lo cual conduce a una eliminación más rápida del medicamento.

– La nefrotoxicidad de la ciclosporina puede incrementarse por la administración de AINE debido a sus efectos sobre las prostaglandinas renales. Durante el tratamiento combinado se debe vigilar la función renal.

No se han comunicado interacciones medicamentosas cuando se administra concomitantemente con antiácidos, cimetidina, digoxina y furosemida.

No se pueden descartar las interacciones con hipoglucemiantes orales.

EFECTOS ADVERSOS

Los siguientes eventos adversos que pueden ser relacionados causalmente con la administración de meloxicam han sido comunicados. Las frecuencias que se enumeran a continuación se basan en la incidencia correspondiente a ensayos clínicos sin que impliquen relación causal.

La información se basa en estudios clínicos que han involucrado a 3.750 pacientes tratados con dosis diarias orales de 7,5 o 15 mg de meloxicam en tabletas o cápsulas, durante un período de hasta 18 meses (duración promedio de tratamiento: 127 días):

– Dermatológicos. Más del 1%: prurito, erupción cutánea. Entre 0,1 y 1%: estomatitis, urticaria. Menos del 0,1%: fotosensibilidad.

– Respiratorios. Menos de 0,1%: se ha comunicado aparición de asma aguda en ciertos individuos después de la administración de aspirina u otros AINE, incluyendo meloxicam.

– Sistema nervioso central. Más del 1%: desvanecimiento, cefalea. Entre 0,1 y 1%: vértigo, *tinnitus*, mareo.

– Cardiovasculares. Más del 1%: edema. Entre 0,1 y 1%: incremento de la presión arterial, palpitaciones, rubor.

– Genitourinarios. Entre 0,1 y 1%: alteración de los parámetros de función renal (elevación de creatinina sérica y/o nitrógeno ureico).

– Sobredosis. En caso de sobredosificación se deben establecer las medidas de apoyo generales y de evacuación gástrica. No se conoce un antídoto específico. Se ha demostrado en un ensayo clínico que la colestiramina acelera la eliminación de meloxicam.

FARMACOCINÉTICA

Meloxicam es bien absorbido tras la administración oral (89%). La absorción no se altera por el consumo concomitante de alimentos. Las concentraciones del fármaco son proporcionales a la dosis para la administración oral de 7,5 y 15 mg, respectivamente. Las condiciones de estabilidad se alcanzan en 3 a 5 días. El tratamiento continuo por períodos de más de 1 año resulta en concentraciones similares del fármaco a las que se ven una vez que se logra el estado de estabilidad inicial. La administración única diaria produce concentraciones plasmáticas con una fluctuación valle/pico menor en el rango de 0,4 a 1 $\mu\text{g/ml}$ para las dosis de 7,5 mg, o de 0,8 a 2 $\mu\text{g/ml}$ para las dosis de 15 mg, aunque se han encontrado valores por fuera de este rango ($C_{\text{mín}}$ y $C_{\text{máx}}$ en la situación de estabilidad, respectivamente). La variación entre individuos es del orden de 30 a 40% en la administración oral.

Meloxicam se absorbe en forma completa tras la inyección intramuscular. La farmacocinética parece ser proporcional a la dosis intramuscular entre 5 y 30 mg. Las concentraciones plasmáticas alcanzan su máximo aproximadamente 60 min después de la inyección intramuscular. El estado de equilibrio se alcanza en 3 a 5 días. Meloxicam es eliminado con una vida media de eliminación de entre 15 y 22 h después de la administración intramuscular. La variación entre individuos es del orden de 20 a 40% en la administración intramuscular.

En el plasma más del 99% se une a las proteínas plasmáticas.

Meloxicam penetra fácilmente en el líquido sinovial, alcanzando concentraciones que representan el 40-57% de las presentes en el plasma. Se midieron las concentraciones de meloxicam en plasma y en el líquido sinovial de 42 pacientes con enfermedad

reumática, después de la administración oral única de una dosis de 15 mg⁵. Se detectó meloxicam en el líquido sinovial 1 h después de la administración, y la concentración máxima se alcanzó a la 6 h, después de lo cual se observó una meseta. Tras la fase de distribución, el cociente de la concentración de fármaco en el líquido sinovial respecto a la concentración plasmática permaneció en un valor constante de 0,47, y el tiempo de permanencia medio y la semivida de eliminación fueron similares en el líquido sinovial y en el plasma. Se observó que el estado de inflamación afectaba a la distribución de meloxicam en líquido sinovial, desplazando el cociente líquido sinovial/plasma de 0,58 (inflamación aguda) a 0,38 (sin inflamación).

Meloxicam es ampliamente metabolizado y menos del 2% de la dosis diaria se excreta inalterado en heces, mientras que sólo se encuentran trazas del compuesto inalterado en la orina.

La principal vía metabólica es la oxidación del grupo metilo de la molécula de tiazolil de la sustancia, seguida de una excreción urinaria y fecal de los metabolitos.

Cerca de la mitad de la sustancia se excreta en orina; el resto en las heces. La insuficiencia hepática o renal leve o moderada no afecta significativamente a la farmacocinética de meloxicam.

La depuración plasmática promedio es de 8 ml/min. La eliminación está disminuida en los ancianos.

El volumen de distribución es bajo, en promedio 11 l.

SEGURIDAD CARDIOVASCULAR

A nivel cardiovascular, la biosíntesis de tromboxano depende de la actividad de la COX-1 plaquetaria, mientras que la COX-2 actúa en la producción endotelial de prostaciclina. Así, la inhibición selectiva de la COX-2 origina una inhibición de la síntesis de prostaciclina, sin alterar la producción plaquetaria de tromboxano⁶.

Los efectos de los AINE sobre el ámbito cardiovascular son complejos y van más allá de sus efectos sobre el sistema plaquetario. Los AINE afectan a la presión arterial de diversas maneras (mediante su acción en el sistema renina-angiotensina, el control del sodio renal y factores vasodilatadores/vasoconstrictores). En 2 metaanálisis, los AINE originaron pequeñas elevaciones de la presión arterial sistólica (< 5 mmHg) y una leve o ninguna elevación de la

presión arterial diastólica. Apareció una incidencia baja de hipertensión y edema periférico (< 1% – < 9%). La incidencia de hipertensión asociada a los inhibidores de la COX-2 estuvo dentro de este intervalo⁷. Otros autores han detectado una diferencia significativa entre celecoxib y rofecoxib en la inducción de edema periférico (4,9% celecoxib y 9,5% rofecoxib; $p = 0,032$) o de elevación de la presión arterial sistólica (11 vs 17%; $p = 0,032$) en pacientes ancianos hipertensos⁸. El empleo de AINE en ancianos también se ha asociado a una duplicación del riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva⁹.

Un metaanálisis de los datos de más de 27.000 pacientes, de los cuales más de 15.000 tomaban meloxicam a dosis entre 7,5 y 30 mg/d, ha demostrado que meloxicam no aumenta la incidencia de episodios cardiovasculares (infarto de miocardio, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca o eventos tromboticos) en comparación con AINE no selectivos¹⁰.

A pesar del uso de aspirina, heparina y otros agentes antiplaquetarios, los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST tienen cierto riesgo de padecer acontecimientos cardiovasculares tromboticos *a posteriori*. Debido al papel de la inflamación en la patogenia de la trombosis arterial, se postuló la hipótesis de la combinación de meloxicam, un inhibidor preferencial de la COX-2, con el tratamiento convencional, para reducir las posibles complicaciones.

En este estudio aleatorizado, la administración de meloxicam, en combinación con tratamiento anti-trombotico convencional (ácido acetilsalicílico y heparina), a pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, se asoció a una reducción significativa de los episodios cardiovasculares, en comparación con el ácido acetilsalicílico y heparina solos. En el estudio participaron 120 pacientes, a los que se distribuyó aleatoriamente a recibir tratamiento convencional antitrombotico solo o tratamiento convencional más meloxicam durante su estancia en el hospital y durante 30 días después del alta.

El tratamiento con meloxicam se inició por vía endovenosa (15 mg justo después de la incorporación al estudio) y continuó por vía oral durante 30 días (15 mg/d). Durante el período de estancia en la unidad de cuidados coronarios se produjo una incidencia significativamente menor de angina de pecho recurrente, infarto de miocardio o muerte entre los pacientes tratados con meloxicam en comparación

con los pacientes que recibieron el tratamiento convencional solo (15 vs 38,3%; $p = 0,007$). En particular, los pacientes que recibieron meloxicam experimentaron una incidencia significativamente menor de angina de pecho recurrente (15 vs 35%; $p = 0,02$). De igual manera, el grupo de meloxicam tuvo una incidencia menor de intervenciones de revascularización coronaria, infarto de miocardio o muerte (10 vs 26,7%; $p = 0,034$). Estas diferencias significativas entre ambos grupos se mantuvieron durante el seguimiento de 90 días.

Meloxicam fue bien tolerado y no se observaron hemorragias ni otras complicaciones durante el período del estudio.

Otro estudio comparativo, epidemiológico, retrospectivo, de celecoxib vs meloxicam muestra una tendencia a favor del segundo en el perfil de seguridad cerebrovascular (tromboembolismos), sin encontrar diferencias a nivel cardiovascular¹¹.

SEGURIDAD GASTROINTESTINAL

El desarrollo de inhibidores selectivos de la COX-2 tuvo como finalidad el reducir el número de efectos adversos gastrointestinales asociados al uso de AINE, pero manteniendo su eficacia. Se ha evaluado el perfil de la tolerabilidad digestiva de meloxicam y su eficacia clínica en una serie de estudios.

En particular, 2 ensayos prospectivos, comparativos, realizados en 17.979 pacientes con artrosis, el MELISSA¹² (*Meloxicam Largerscale International Study Safety Assessment*) y el SELECT¹³ (*Safety and Efficacy Largerscale Evaluation of Cox-inhibiting Therapies*), han demostrado que meloxicam produce una toxicidad digestiva menor que diclofenaco o piroxicam.

En el estudio MELISSA se comparó la tolerabilidad de meloxicam 7,5 mg/d vs diclofenaco 100 mg/d, durante 28 días, en 4.635 y 4.688 pacientes respectivamente. Meloxicam provocó un número significativamente menor de efectos adversos digestivos que diclofenaco (13 vs 19%; $p < 0,01$), y fue significativamente mejor tolerado en cuanto a diarrea, dolor abdominal, dispepsia, náuseas o vómitos. Además, el número de pacientes que abandonó el estudio por acontecimientos adversos gastrointestinales fue menor en el grupo de meloxicam que en el de diclofenaco (3,02 vs 6,14%; $p < 0,001$). No se observaron diferencias en la tasa de perforaciones, úlceras o hemorragias.

En el estudio SELECT, se comparó la tolerabilidad de meloxicam 7,5 mg/d ($n = 4.320$) vs piroxicam 20 mg/d ($n = 4.336$) durante 28 días. Los resultados fueron similares a los obtenidos en el estudio MELISSA, con un porcentaje de pacientes que experimentaron acontecimientos adversos digestivos menor en el grupo de meloxicam que en el de piroxicam (10,3 vs 15,4%; $p < 0,001$), al igual que un menor porcentaje de pacientes que se retiraron del estudio por acontecimientos adversos (3,79 vs 5,26%; $p < 0,01$).

Por tanto, ambos estudios demuestran que el tratamiento con meloxicam se asocia a una incidencia menor de acontecimientos adversos digestivos y una tolerabilidad mayor que la de otros AINE habituales, incluso en pacientes que tomaban ácido acetilsalicílico concomitante en estos ensayos. El inconveniente de estos estudios reside en su corto tiempo de duración (28 días).

Posteriormente, otros 3 ensayos, cada uno de los cuales duró 28 días, utilizaron la endoscopia para evaluar el efecto del meloxicam sobre la mucosa gástrica y duodenal. Las variaciones en las observaciones endoscópicas mostraron una diferencia estadísticamente significativa a favor de meloxicam 7,5 mg/d respecto a piroxicam 20 mg/d en 50 pacientes con artrosis¹⁴ o en 51 voluntarios sanos¹⁵. Otro estudio prospectivo, doble ciego, fue realizado en 44 voluntarios sanos, en el que se evaluó la lesión de la mucosa gástrica, esofágica y duodenal después de 4 semanas de tratamiento con meloxicam 15 mg/d, piroxicam 20 mg o placebo. Se realizaron endoscopias en el período basal y en los días 1, 7 y 28. Se observó una lesión significativa, macroscópica en la mucosa gástrica en la mayoría de los sujetos tratados con piroxicam en el día 1 (con una tendencia a la normalización en el día 28); dicha lesión no fue observada en los sujetos que tomaron meloxicam o placebo¹⁶.

Un estudio de farmacovigilancia en 19.087 pacientes a los que se prescribió meloxicam en consultas de atención primaria, en el Reino Unido, evidenció que la incidencia de trastornos digestivos graves es baja en pacientes sin factores de riesgo digestivos predisponentes. Se registraron 252 presuntas reacciones adversas a meloxicam en 203 pacientes (1,1%), y entre las reacciones digestivas había 20 informes de hemorragia digestiva alta (HDA), 7 de melenas, 5 de úlcera péptica sin complicaciones y 4 de úlcera duodenal perforada. Durante el primer mes de tratamiento, la dispepsia fue el acontecimiento adverso más frecuente, con una tasa de 28,3/1.000 pacientes/mes (que disminuyó durante los meses segun-

do al sexto). Los pacientes con factores de riesgo digestivos mostraron una incidencia de 2 a 4 veces mayor de dispepsia, dolor abdominal y úlcera péptica, por lo que los autores recomendaban tener precaución al recetar meloxicam en pacientes con factores de riesgo digestivo¹⁷.

Un metaanálisis de todos los ensayos clínicos publicados en el período 1990-1998 demostró un perfil de tolerabilidad favorable de meloxicam vs los otros AINE¹⁸.

Otros metaanálisis más recientes han evaluado la tolerabilidad digestiva de meloxicam en comparación con otros AINE, con la inclusión de un número muy elevado de pacientes^{19,20}.

Sin embargo, si bien todos estos datos confirman la posibilidad de una reducción relativa de acontecimientos adversos digestivos con el tratamiento con meloxicam respecto a los AINE no selectivos, estos efectos no desaparecen y un porcentaje importante de pacientes continuará estando en riesgo de sufrir problemas de toxicidad digestiva. Además, la mayoría de los datos de tolerabilidad digestiva se han obtenido en estudios a corto plazo, con lo que queda por demostrar si este perfil de tolerabilidad se mantiene a largo plazo y en qué medida.

Dos estudios recientes en pacientes con artritis reumatoide (AR) y espondilitis anquilosante (EA), utilizando dosis de 25 mg/d, no demostraron un efecto estadísticamente significativo de efectos secundarios gastrointestinales, en comparación con la dosis estándar de meloxicam, con un período de tratamiento de 12 semanas y hasta 52 semanas²¹.

Las conclusiones del metaanálisis de los ensayos con meloxicam parecen ser similares a las de los ensayos VIGOR (rofecoxib)²² y CLASS (celecoxib)²³, con una reducción aproximadamente del 50% en la incidencia de perforación, úlcera y hemorragia respecto a otros AINE. Puesto que no se ha realizado un ensayo prospectivo, no es posible comparar directamente el perfil de efectos secundarios gastrointestinales graves de meloxicam con el de los coxib.

En un estudio muy amplio, retrospectivo, en períodos distintos (diciembre 1996 - marzo 1997 meloxicam, y mayo a diciembre 2000 celecoxib) sobre las tasas de incidencia de efectos adversos gastrointestinales, comunicados por pacientes tratados con celecoxib o meloxicam en la práctica general inglesa, utilizando los datos de la base PEM y ajustando para factores de confusión (incluyendo edad, sexo, antecedentes de enfermedad digestiva previa y uso de AINE en los 3 meses previos de tratamiento), celecoxib reducía

la incidencia de dispepsia en un 23% y de perforación/sangrado en un 44% respecto a meloxicam. Estas conclusiones están sujetas al carácter retrospectivo y no simultáneo del estudio²⁴.

PERFIL DE SEGURIDAD RENAL

La administración de AINE se ha asociado a la aparición de efectos adversos a nivel renal, tales como trastornos del equilibrio hidroelectrolítico, nefritis tubulointersticial, necrosis papilar, lesiones glomerulares e insuficiencia renal aguda²⁵. Hasta el 5% de los pacientes tratados con un AINE pueden experimentar efectos adversos renales, provocados por la reducción de la síntesis de prostaglandinas. La inhibición de la COX inducida por los AINE puede deteriorar el mantenimiento del flujo sanguíneo renal y de la filtración glomerular, facilitando la aparición de insuficiencia renal aguda. Las investigaciones clínicas y los estudios en modelos animales han demostrado que la COX-1 y la COX-2 se expresan constitutivamente en el riñón y es probable que ambas isoformas participen en la regulación de la función renal. Sin embargo, no se sabe con claridad cuál es la función de la inhibición selectiva de la COX-2, en comparación con su inhibición preferente en la inducción de trastornos renales²⁶.

Según un análisis de los datos del sistema de notificación de acontecimientos adversos de la FDA americana y de los casos clínicos publicados, se identificaron en EE.UU. 122 y 142 casos de insuficiencia renal asociada al uso de celecoxib y rofecoxib, respectivamente, lo que demuestra que los inhibidores selectivos de la COX-2 tienen el mismo potencial de toxicidad renal que los AINE no selectivos²⁷.

A partir de los datos disponibles hasta ahora, el riesgo de acontecimientos adversos renales con meloxicam no es significativamente mayor que con otros AINE, como se confirmó en el metaanálisis de Degner, et al.²⁸.

Debido a que la incidencia de acontecimientos adversos renales inducidos por los AINE tiende a ser mayor en poblaciones de riesgo, Bevis, et al. evaluaron el perfil de tolerabilidad de meloxicam 15 mg/d, administrado durante 4 semanas en 25 pacientes reumáticos con insuficiencia renal leve²⁹. No se observaron signos de empeoramiento de la función renal después del tratamiento. Este hecho se demostró con la ausencia de cambios significativos en el aclaramiento de creatinina o en los cocientes N-acetil-B-glucosaminidasa/creatinina (un marcador de daño

tubular renal) vs los valores basales, durante el período de tratamiento de 28 días, lo cual indica que meloxicam no interfiere de manera importante en el mecanismo compensador derivado de la actividad de las prostaglandinas. Los investigadores formularon la hipótesis de que las propiedades farmacocinéticas de meloxicam, en particular la falta de acumulación, son responsables de su escaso potencial nefrotóxico, incluso en pacientes con insuficiencia renal leve.

Los estudios de meloxicam en pacientes con AR o artrosis con una función renal normal revelan que la disfunción renal, definida como la presencia de valores de creatinina sérica mayores de 1,8 mg/dl o de nitrógeno ureico en sangre superior a 40 mg/dl, asociadas a valores de creatinina sérica mayores que el límite superior de la normalidad, se desarrolló en el 0,4% de los pacientes tratados con meloxicam (7,5 o 15 mg/d), vs 0,3, 0,4 y 0,4-0,9% de los pacientes tratados con diclofenaco, naproxeno y piroxicam respectivamente³⁰.

Recientemente, se ha publicado un artículo sobre el efecto beneficioso del meloxicam sobre la progresión de la fibrosis tubulointersticial en ratas con obstrucción ureteral unilateral, vs indometacina y placebo. Una parte del mecanismo protector estaría en la inhibición que sobre el factor transformante del crecimiento (TGF β) tiene el meloxicam, propiedad de la que carece la indometacina³¹.

EFICACIA EN ARTROSIS

El potencial terapéutico del meloxicam en la artrosis se ha investigado en estudios aleatorizados controlados con placebo u otros AINE, estudios abiertos y estudios observacionales de cohortes. En la mayoría de los estudios, el criterio principal de valoración era la reducción del dolor con el movimiento o en reposo, generalmente evaluado por una escala analógica visual (EVA), en la articulación o articulaciones afectas. Otros parámetros utilizados eran la eficacia global y/o evaluación de la actividad de la enfermedad por parte del paciente o el médico, además del índice de artrosis de las *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis* (WOMAC). También se estudió el uso de medicación de rescate y la tasa de retiradas por falta de eficacia.

En un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego se evaluó la eficacia, durante 12 semanas, de meloxicam por vía oral en dosis de 3,75, 7,5 y 15 mg/d, con la de diclofenaco 100 mg/d y placebo en 774 pacientes con gonartrosis o coxartrosis confirmadas³².

Los criterios de valoración principales de la eficacia fueron el índice de WOMAC, un instrumento validado que mide criterios relevantes de la artrosis como el dolor, la rigidez y la impotencia funcional por medio de un cuestionario de 24 ítems³³. Se observaron mejorías significativas en todos los dominios del índice WOMAC, en los pacientes tratados con meloxicam 7,5-15 mg/d o diclofenaco en comparación con placebo, mientras que la dosis menor de meloxicam (3,75 mg/d) sólo fue significativamente más eficaz que placebo en la reducción de la rigidez.

El análisis de otros criterios de valoración de eficacia, como la valoración global del dolor por los pacientes por medio de una escala analógica visual y la valoración global de la enfermedad por los investigadores, confirmó los resultados. La eficacia de meloxicam fue evidente después de 2 semanas de tratamiento, se mantuvo hasta el final de éste y pareció ser dosis dependiente. Por el contrario, no se observó ninguna diferencia significativa entre las dosis en cuanto a la incidencia de efectos adversos digestivos, que fue similar a la del placebo e inferior a la de diclofenaco con todas las dosis de meloxicam (17,2% placebo, 19,5, 20,1 y 17,3% con meloxicam 3,75, 7,5 y 15 mg/d, respectivamente y 28,1% con diclofenaco).

Según señalaban los investigadores, esta falta de relación dosis-respuesta de los acontecimientos adversos digestivos permite cierta flexibilidad posológica de meloxicam entre 7,5 y 15 mg/d.

Otro estudio aleatorizado, doble ciego, que incluyó a 513 pacientes con gonartrosis³⁴, meloxicam 7,5 o 15 mg/d, fue significativamente más eficaz que placebo, después de 3 semanas de tratamiento, en el alivio del dolor con el movimiento de las articulaciones afectas ($p < 0,01$ y $p < 0,03$, respectivamente vs placebo), mientras que sólo la dosis de 15 mg/d resultó más eficaz que placebo para aliviar el dolor en reposo ($p < 0,02$ vs placebo). Ambas dosis fueron bien toleradas.

En otro estudio aleatorizado, doble ciego, realizado en 258 pacientes con gonartrosis, durante 6 semanas³⁵, se compararon los efectos de meloxicam 15 mg/d vs diclofenaco de liberación controlada, en dosis de 100 mg/d. Ambos tratamientos indujeron efectos beneficiosos clínicos con respecto al dolor con el movimiento, la eficacia global y el uso concomitante de paracetamol, observándose una tendencia a favor de meloxicam pero sin diferencias significativas entre ambos fármacos. Diclofenaco se asoció a una incidencia de efectos digestivos mayor que meloxicam (26 vs 16%).

Otro estudio aleatorizado y doble ciego, realizado en 229 pacientes con artrosis de columna lumbar, evaluó la eficacia de meloxicam 7,5 mg/d vs diclofenaco de liberación controlada, a dosis de 100 mg/d, en un período corto de tiempo (14 días)³⁶. Ambos tratamientos produjeron una mejoría similar en el dolor de espalda con el movimiento, que era perceptible después de 3 días de tratamiento ($p < 0,05$, respecto al valor basal). No se detectaron diferencias significativas en la eficacia entre los tratamientos del estudio, pero tanto los investigadores como los pacientes refirieron una mejor tolerabilidad global de meloxicam vs diclofenaco.

Degner, et al. evaluaron el tratamiento con meloxicam en condiciones de prescripción habituales en un estudio observacional, de cohortes, prospectivo y largo plazo (6 meses)³⁷. Los pacientes ($n = 4.526$) padecían enfermedad reumática crónica que precisaba tratamiento con AINE, y los diagnósticos más frecuentes eran artrosis ($n = 2.593$) y artritis reumatoide ($n = 1.402$). Se les distribuyó aleatoriamente para recibir meloxicam ($n = 2.530$) u otros AINE (diclofenaco, piroxicam, ibuprofeno o indometacina) ($n = 1.996$). No se observaron diferencias significativas en el estado de salud y los parámetros de eficacia (actividad de la enfermedad, dolor con la actividad, dolor en reposo y déficit funcional) entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, los pacientes tratados con meloxicam notificaron una incidencia significativamente menor de efectos adversos digestivos.

Los estudios MELISSA y SELECT compararon meloxicam 7,5 mg/d con diclofenaco 100 mg/d y piroxicam 20 mg/d, respectivamente. Abarcaron un total de 17.979 pacientes con artrosis, en ensayos de 28 días de duración, y ambos tratamientos produjeron una mejoría significativa en todos los criterios de valoración.

No sólo meloxicam es eficaz en la artrosis por sus propiedades antiinflamatorias y analgésicas, en un estudio británico se demostraba cómo meloxicam y aceclofenaco, a las concentraciones habituales que alcanzan en líquido sinovial, ejercen un efecto beneficioso sobre el metabolismo del ácido hialurónico y los proteoglicanos, en el cartílago articular de sujetos con artrosis moderada y grave³⁸.

EFICACIA EN ARTRITIS REUMATOIDE

La eficacia del meloxicam en artritis reumatoide se ha estudiado en más de 2.500 pacientes, en 7 estudios diferentes.

Algunos de estos estudios no son comparativos ni con placebo ni con otros fármacos activos. Los ensayos ponen de manifiesto la eficacia de meloxicam, si bien tienen una duración limitada (3 semanas) o utilizan una dosis baja (7,5 mg). Uno de los estudios investigó la dosis de 15, 30 y 60 mg de meloxicam, pero no encontró una mayor eficacia por encima de 15 mg/d³⁹.

La eficacia de meloxicam en dosis de 7,5 y 15 mg/d se comparó con la de placebo en un total de 468 pacientes con AR, de los cuales 159 tomaron meloxicam 7,5 mg/d, 162 tomaron 15 mg/d y 147 placebo, durante 3 semanas. Ambas dosis de meloxicam fueron significativamente mejores que placebo, en lo que respecta a la evaluación de la enfermedad y a la reducción del número de articulaciones dolorosas (NAD).

Sin embargo, no se constataron diferencias significativas respecto a placebo en el número de articulaciones tumefactas (NAT), la velocidad de sedimentación globular (VSG) o la concentración de proteína C reactiva (PCR). Los tratamientos fueron bien tolerados, notificándose acontecimientos adversos digestivos no graves en el 11% de los pacientes que recibieron placebo y en el 11 y 16% de los tratados con meloxicam 7,5 y 15 mg/d respectivamente⁴⁰.

Otro estudio comparativo, que incluyó a 379 pacientes durante 26 semanas, demostró que meloxicam 7,5 mg/d tenía una eficacia similar a naproxeno 700 mg/d en cuanto a la reducción de NAD y NAT y a la evaluación global de la eficacia. Sin embargo, meloxicam no fue mejor tolerado, produjo menos acontecimientos adversos digestivos (30,3 vs 44,7%) y menos retiradas por acontecimientos adversos digestivos⁴¹.

En un estudio a largo plazo de 18 meses, realizado en 357 pacientes, se demostró el mantenimiento de la actividad terapéutica de meloxicam 15 mg/d, con una tasa de abandonos por falta de eficacia y acontecimientos adversos de sólo el 11,4 y el 13,7%, respectivamente. La mayoría de los pacientes que interrumpieron el tratamiento lo hicieron dentro de los 3 primeros meses. La eficacia terapéutica mejoró durante el ensayo y alcanzó su máximo 6 meses después del inicio del tratamiento⁴².

Tres estudios dosis-respuesta fueron realizados a fin de determinar la dosis óptima de meloxicam en pacientes con AR. El primero de ellos se realizó en 466 pacientes con AR, durante 3 semanas, y comparó la dosis de 15, 30 y 60 mg/d de meloxicam con piroxicam 20 mg/d. Se demostró una relación dosis-respuesta con todas las dosis de meloxicam, si bien las dosis

más altas no tuvieron, al parecer, una eficacia significativamente mayor. Meloxicam 15 mg/d tuvo la misma potencia que piroxicam 20 mg/d. Este estudio sólo fue publicado como *abstract*.

En otro estudio de 3 semanas en 423 pacientes, se distribuyó aleatoriamente a los pacientes a recibir 7,5 o 15 mg/d de meloxicam⁴³. Se observó que el efecto de meloxicam 15 mg/d sobre la rigidez matutina y la fuerza de prensión era significativamente mayor ($p < 0,05$) que el meloxicam 7,5 mg/d. Ambas dosis fueron eficaces en la reducción del índice articular de Ritchie y el dolor matutino ($p < 0,001$). La tolerabilidad global evaluada por los pacientes fue similar en ambos grupos.

Otro estudio de dosis-respuesta de 12 semanas comparó la administración de 7,5, 15 y 22,5 mg/d de meloxicam vs placebo (como control negativo) y diclofenaco (como control positivo) en 894 pacientes con AR⁴⁴. Era preciso que los pacientes tuvieran una enfermedad activa y que presentaran una exacerbación inflamatoria tras la suspensión de AINE. Meloxicam 7,5 y 22,5 mg/d fue significativamente superior a placebo en las 5 primeras variables de eficacia ($p < 0,05$). El criterio primario de valoración fue la media de todas las evaluaciones durante el tratamiento de la valoración del dolor por parte del paciente, la evaluación global de la enfermedad por el paciente y el investigador, número de articulaciones dolorosas (NAD), número de articulaciones tumefactas (NAT) y el *Medical Health Assessment Questionnaire* (MHAQ). Se concluía que meloxicam era claramente eficaz en el tratamiento de la AR, sobre todo, en dosis de 15 y 22,5 mg/d.

También en pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ) se ha publicado un estudio que constata mejoras similares en la respuesta terapéutica a lo largo del tiempo, en 36 pacientes a los que se administró meloxicam 0,25 mg/kg en suspensión, 1 vez al día. El 44% de los pacientes respondió a la semana 4, el 62% a la 12 y el 74% después de 52 semanas⁴⁵.

EFICACIA EN ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

Meloxicam se ha utilizado también con éxito en el dolor asociado a la EA. Como el dolor, junto con el déficit funcional, es una característica destacada de la EA, el tratamiento farmacológico se basa, generalmente, en la administración de AINE.

Un estudio doble ciego y controlado evaluó la eficacia de meloxicam en pacientes con EA. Meloxi-

cam en dosis de 15 y 22,5 mg/d se comparó con placebo y piroxicam 20 mg/d en 473 pacientes durante 6 semanas, seguido de un estudio de extensión, doble ciego, durante 12 meses²¹. La respuesta al tratamiento se definió como una disminución de al menos un 50% en la evaluación del dolor y/o evaluación global y/o deterioro funcional. La eficacia en los 3 grupos tratados con AINE fue similar, aunque significativamente superior a la de placebo. La proporción de respondedores, tras 6 semanas de tratamiento, fue del 21% (placebo), 43% (piroxicam), 50% (meloxicam 15 mg/d) y 47% (meloxicam 22,5 mg/d). Después de 1 año de tratamiento, estos porcentajes pasaron a ser del 17% en el grupo placebo, del 37% en el grupo de piroxicam 20 mg/d, 50% en el grupo meloxicam 15 mg/d y 43% en el grupo meloxicam 22,5 mg/d. La proporción de pacientes que abandonaron el estudio fue significativamente menor ($p < 0,05$) en los que tomaban meloxicam 22,5 mg/d (37%) vs los tratados con meloxicam 15 mg/d (53%) o piroxicam (53%) ($p < 0,05$). Además, los acontecimientos adversos gastrointestinales observados en ambos grupos de meloxicam fueron de una frecuencia similar a la del grupo placebo (13% placebo, 20% meloxicam 15 mg, 18% meloxicam 22,5 mg vs 32% piroxicam). El porcentaje de estos acontecimientos adversos en el grupo de piroxicam fue significativamente mayor en comparación con placebo ($p < 0,01$) y con ambos grupos de meloxicam ($p < 0,05$). En particular, alguno de los acontecimientos adversos ocurrió después de las 6 semanas de tratamiento.

La combinación de metotrexato con meloxicam mostró eficacia en EA, con buen perfil de seguridad, en 32 pacientes chinos⁴⁶. En resumen, meloxicam también es eficaz en el tratamiento de la EA.

EFICACIA EN LUMBALGIA AGUDA

Se ha realizado una serie de estudios doble ciego y comparativos en más de 2.000 pacientes con dolor lumbar, 2 de ellos incluyeron también pacientes con dolor periarticular agudo de hombro.

Uno de ellos comparó el uso oral o intramuscular de una dosis única de meloxicam a 15 mg en 113 pacientes con ciática aguda⁴⁷. La eficacia se valoró por el tiempo que tardaba en iniciarse la acción analgésica y por la intensidad del dolor espontáneo en las 6 primeras horas tras la administración del fármaco. La eficacia de meloxicam por vía oral, medida de esta manera, fue igual que por vía intramuscular. En cambio, el máximo

grado de mejoría del dolor se obtuvo más rápidamente por vía intramuscular. En la primera hora, el 43,5 vs el 15,1% de los pacientes mejoraron tras la administración de meloxicam intramuscular y oral respectivamente.

En 2 estudios comparativos donde participaron 353 pacientes con lumbalgia aguda, fue más eficaz el tratamiento en el primer día con 15 mg de meloxicam endovenoso, seguido de 15 mg/d de meloxicam administrado por vía oral, durante 1 semana, que la administración en el primer día de 75 mg de diclofenaco intramuscular, seguido de la administración de 100 mg/d oral, 7 días, a juzgar por el tiempo en que tardó en iniciarse la acción analgésica y por la eficacia global⁴⁸. Esta pauta posológica fue también tan eficaz como la inyección intramuscular de 20 mg de piroxicam el día primero, seguida de un tratamiento oral de 7 días con 20 mg/d de piroxicam.

Dos estudios recientes de 7 y 14 días de duración, que incluyeron 1.620 pacientes con ciática aguda y con episodios agudos de reumatismo de tejidos blandos del hombro, compararon dosis orales de meloxicam 7,5 y 15 mg/d vs 150 mg/d de diclofenaco y 20 mg/d de piroxicam respectivamente^{49,50}.

En ambos estudios, la eficacia fue similar en cuanto a la evaluación del dolor por parte del paciente y la evaluación global de la eficacia, con independencia del grupo de tratamiento. Sin embargo, meloxicam tuvo un inicio de acción más rápido, con un porcentaje significativamente mayor de pacientes que experimentaron alivio del dolor con el movimiento en el tercer día de tratamiento, en comparación con piroxicam, hecho que podría estar en relación con la diferente farmacocinética de ambos fármacos. Además, un número menor de pacientes de los grupos de meloxicam se retiraron del estudio por acontecimientos adversos.

EFICACIA EN DOLOR POSTOPERATORIO

A menudo se utilizan AINE no selectivos para el tratamiento del dolor postoperatorio. Sin embargo, en ese caso, los pacientes operados pueden tener un riesgo mayor de experimentar acontecimientos adversos digestivos, renales u homeostáticos. Los inhibidores preferentes de la COX-2 ofrecen la ventaja de un mejor perfil de tolerabilidad y pueden ser particularmente útiles en estos pacientes.

Meloxicam puede ser eficaz en el alivio del dolor postoperatorio después de una histerectomía abdominal, según los resultados de un estudio doble ciego y controlado con placebo⁵¹.

Se distribuyó aleatoriamente a 36 mujeres sometidas a histerectomía bajo anestesia general para recibir meloxicam 15 mg o placebo por vía rectal antes de la operación. También recibieron morfina por vía endovenosa al comienzo de la intervención y en el postoperatorio por medio de un sistema de analgesia controlada por el paciente. Las puntuaciones medias para el dolor en reposo, con el movimiento y al toser, medido con una EVA (escala analógica visual) a las 2, 4, 8 y 24 h después de la intervención quirúrgica, disminuyeron significativamente (en el 46, 29 y 23% respectivamente) en las pacientes tratadas con meloxicam en comparación con las que recibieron placebo, aunque no se observó ninguna diferencia significativa en el consumo de morfina.

En pacientes sometidos a una recuperación de una cirugía de herniorrafia inguinal, un estudio aleatorizado y doble ciego demostró que la infiltración local de meloxicam en la capa subfascial del conducto inguinal era tan eficaz como la administración sistémica por vía endovenosa de la misma dosis (7,5 mg) de meloxicam para evitar los dolores postoperatorios⁵².

No se observó ninguna diferencia significativa entre los 2 grupos en las puntuaciones de dolor o consumo de analgésicos coadyuvantes (paracetamol/codeína o fentanilo).

ASPECTOS FARMACOECONÓMICOS

Bajo el actual prisma de la gestión racional de los recursos sanitarios, los estudios que evalúan los costes de determinadas decisiones o estrategias relacionadas con la salud adquieren una importancia fundamental. El constante incremento de la factura sanitaria obliga al médico a conocer aspectos farmacoeconómicos relacionados con su actividad profesional.

¿Es el meloxicam un fármaco caro? Esta pregunta no sólo se responde mirando el precio del medicamento sino valorando los costes y ahorros indirectos originados a partir de su uso.

Tavakoli llevó a cabo un estudio en el Reino Unido que evaluaba económicamente el meloxicam vs piroxicam y diclofenaco en el tratamiento de la artrosis⁵³. Un modelo de decisión económica fue usado para comparar los efectos del tratamiento a 4 semanas, en artrosis, de meloxicam (7,5 mg/d), diclofenaco (100 mg/d) y piroxicam (20 mg/d), valorando los costes directos de la adquisición del fármaco y manejo de todos los efectos adversos (hospitalización derivada de problemas gastrointestinales gra-

ves, terapias asociadas por efectos adversos más banales, etc.). Meloxicam tuvo los menores costes por paciente (30 libras) vs piroxicam (35 libras) y diclofenaco (51 libras). Se concluía que cambiar el piroxicam y diclofenaco por meloxicam en los pacientes artrósicos suponía un ahorro de 25 millones de libras anuales, derivado de la menor tasa de efectos adversos graves, menor estancia en unidad de cuidados intensivos y menos días de ingreso hospitalario.

Otro estudio de Knijff-Dutmer, et al. estudió el coste-efectividad de los COX-2 selectivos vs los AINE clásicos en pacientes anticoagulados con dicumarínicos⁵⁴. Un total de 1.491 complicaciones hemorrágicas tuvieron lugar en 4.400 anticoagulados, de las 221 (15%) que presentaron los que tomaban AINE, un 96% usaban AINE no selectivo y un 4% un COX-2, con una *odds ratio* de 3,07 a favor de los COX-2. Se calculó en 162 los episodios sangrantes evitados por el uso de COX-2 y en 53.800 el ahorro derivado de esta protección.

MELOXICAM Y ENFERMEDAD TUMORAL

En la revisión bibliográfica realizada para este artículo, llama la atención la presencia de diversos estudios que apoyan un potencial antiproliferativo y proapoptótico de ciertos AINE, entre ellos meloxicam, en el cáncer.

Yamazaki demostró un efecto antitumoral de los COX-2 selectivos en el adenocarcinoma de colon, línea celular HT-29, especialmente intensa con celecoxib⁵⁵.

Tsubouchi objetivó que el meloxicam inhibía el crecimiento del carcinoma pulmonar de células no pequeñas, líneas celulares A549 y PC14⁵⁶. Ambas líneas expresaban la COX-2 pero no la COX-1, mientras que el carcinoma de células pequeñas, línea celular H841, no expresaba la COX y no era afectado en su desarrollo por el meloxicam.

Goldman comunicó que el meloxicam inhibía, significativamente, el crecimiento del cáncer colorrectal, al actuar sobre la línea celular HCA-7, positiva para COX-2⁵⁷.

Brown asegura que el perfil inhibitorio de la COX por parte de los AINE no influye en su capacidad proapoptótica y antiproliferativa en el cáncer colorrectal, pues las tasas de potencia antitumoral de la indometacina, el meloxicam, sulindaco y celecoxib fueron similares⁵⁸.

Este postulado es rebatido en los trabajos de Liu, Kern y Dobbie, donde sí encuentran que la inhibición selectiva de la COX-2 es fundamental para inhibir el desarrollo del adenocarcinoma gástrico, hepatocarcinoma y poliposis colónica familiar respectivamente⁵⁹⁻⁶¹.

MELOXICAM E HIPERSENSIBILIDAD A AINE

Los pacientes con hiperreactividad bronquial y alergia cutánea a la aspirina experimentan reacciones cruzadas con todos los AINE que inhiben las enzimas COX.

La aparición de los COX-2 selectivos permite utilizar estos AINE con notable seguridad.

Senna ha publicado este año un estudio con 76 pacientes con reacciones respiratorias y cutáneas, pseudoalérgicas a aspirina y/u otros AINE, a los que se administraba rofecoxib, celecoxib o meloxicam. Ninguno de ellos desarrolló problemas respiratorios y 5 mostraron reacciones cutáneas (1 con celecoxib, 2 con meloxicam y 2 con rofecoxib)⁶².

El propio Senna publicó en 2003 un artículo con 381 pacientes con reacción pseudoalérgica, documentada a AINE, a los que se administraba nimesulida o meloxicam⁶³. Un 98,4% de los pacientes toleraron la nimesulida por un 95,4% que hicieron lo mismo con el meloxicam.

También muy reciente es la publicación, por parte del grupo de Bavbek, sobre la seguridad de los COX-2 selectivos en pacientes con intolerancia a aspirina u otros AINE⁶⁴. Testó la seguridad de rofecoxib, nimesulida y meloxicam en un grupo de 127 pacientes con intolerancia a aspirina/AINE, utilizando dosis de 100 mg de nimesulida, 7,5 mg de meloxicam y 25 mg de rofecoxib. Se consideró la presencia de eritema, urticaria, rinorrea, obstrucción nasal, estornudo, disnea o tos, asociado a una reducción de al menos el 20% en el volumen expiratorio forzado (FEV₁) e hipotensión como reacciones positivas.

Hubo un 14,3% de reacciones positivas con nimesulida, 8% con meloxicam y 2% con rofecoxib.

CONCLUSIONES

Podemos concluir que meloxicam es una sustancia segura a nivel digestivo y cardiovascular, con un perfil de eficacia similar al de los AINE convencionales⁶⁵ y muy a tener en cuenta con la reciente

desaparición, en nuestro arsenal terapéutico, del rofecoxib. Pese a no ser un inhibidor selectivo de la COX-2, sí es preferencial e, individualizando las indicaciones, puede ser de utilidad en numerosos pacientes, tomando las necesarias precauciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Brooks PM, Day RO. Nonsteroidal antiinflammatory drug, differences and similarities. *N Engl J Med* 1991; 324(24):1716-25.
- Osiri M. Specific antiinflammatories cicloxygenase-2 inhibitors: a new choice of nonsteroidal antiinflammatory drug-therapy. *Arthritis Care Res* 1999;12(5):351-62.
- Flórez J. *Farmacología humana*. Madrid: Masson-Salvat; 1992.
- Rowlison FW. A novel mechanism of cicloxygenase-2 inhibition involving interactions with Ser 530 and Tyr 385. *J Biol Chem* 278(46):45763-9.
- Lapicque F, Vergne P, Jouzeau JY, et al. Articular diffusion of meloxicam after a single oral dose: relationship to cyclo-oxygenase inhibition in synovial cells. *Clin Pharmacokinet* 2000;39(5):369-82.
- Fitzgerald GA. The coxibs, selective inhibitors of cicloxygenase-2. *N Engl J Med* 2001;345:433-42.
- Frishman WH. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy on blood pressure and peripheral edema. *Am J Cardiol* 2002; 89(6):18-25.
- Whelton A. Cyclooxygenase-2 specific inhibitors and cardiorenal function: a randomised, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. *Am J Ther* 2001;8:85-95.
- Page J. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: and under-recognized health problem. *Arch Intern Med* 2000; 160:777-84.
- Sigh G. Meloxicam does not increase the risk of acute myocardial infarction, congestive heart failure, edema or hypertension compared to NSAIDs: results from a pooled analysis of 27.039 patients. *Ann Rheum Dis* 2001;6 Suppl 1:151.
- Layton D. Comparison of the incidence rates of thromboembolic events reported for patients prescribed celecoxib and meloxicam in general practice in England using prescription-event monitoring (PEM) data. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(11):1354-64.
- Hawkey C. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *Br J Rheumatol* 1998; 37:937-45.
- Dequeker J. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: result of the safety and efficacy large-scale evaluation of COX-inhibiting therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *Br J Rheumatol* 1998; 37:946-51.
- Chang DM. Endoscopic comparison of the gastroduodenal safety and the effects of arachidonic acid products between meloxicam and piroxicam in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 2001; 20:104-13.
- Patoia I. A 4-week double blind, parallel group study to compare the gastrointestinal effects of meloxicam 7.5 mg, meloxicam 15 mg, piroxicam 20 mg, and placebo by means of faecal blood loss, endoscopy and symptom evaluation in healthy volunteers. *Br J Rheumatol* 1996;35 Suppl 1:61-7.
- Lipscomb GR. Gastrointestinal tolerability of meloxicam and piroxicam: a double blind placebo-controlled study. *Br J Clin* 1998;46:133-7.
- Martin RM. The incidence of adverse events and risk factors for upper gastrointestinal disorders associated with meloxicam use amongst 19,087 patients in general practice in England: cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:35-42.
- Schoenfeld P. Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomised controlled trials. *Am J Med* 1999;107 Suppl 6:48-54.
- Singh G. Meloxicam has a lot risk of serious gastrointestinal complications: pooled analysis of 27.039 patients: the results of the IMPROVE trial. *European Congress of Rheumatology*; 13-16 junio 2001; Praga [abstract].
- Degner F. Gastrointestinal, cardiovascular, renal and hepatic toxicity of the selective COX-2 inhibitor meloxicam in a systematic review of 48 studies in 117.755 patients. *Conference on Progress in the Field of Selective COX-2 Inhibitors*; 30 septiembre - 2 octubre 2001; Niza [abstract].
- Dougados M. Ankylosing spondylitis: what is the optimum duration of a clinical study? A one year versus a 6 weeks non-steroidal anti-inflammatory drug trial. *Rheumatology* 1999;38:235-44.
- Bombardier C. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR study group. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
- Silverstein FE. Gastrointestinal toxicity with celecoxib versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study. A randomised controlled trial. *Celecoxib Long Term Arthritis Safety Study*. *JAMA* 2000;284(10):1247-55.
- Layton D. Comparison of the incidence rates of selected gastrointestinal events reported for patients prescribed celecoxib and meloxicam in general practice in England using prescription-event monitoring (PEM) data. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(11):1332-41.
- Perazella MA. Are selective COX-2 inhibitors nephrotoxic? *Am J Kidney Dis* 2000;35:937-40.
- Schlondorff D. Renal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Kidney Int* 1993;44:643.
- Ahmad SR. Renal failure associated with the use of celecoxib and rofecoxib. *Drug Saf* 2002;25:537-44.
- Degner F. Gastrointestinal, cardiovascular, renal and hepatic toxicity of the selective COX-2 inhibitor meloxicam in a systematic review of 48 studies in 117.755 patients. *Conference on Progress in the Field of Selective COX-2 Inhibitors*; 30 septiembre - 2 octubre 2001; Niza [abstract].
- Bevis PJR. An open study to assess the safety and tolerability of meloxicam 15 mg in subjects with rheumatic disease and mild renal impairment. *Br J Rheumatol* 1996;35 Suppl 1:56-60.
- Distel M. Safety of meloxicam: a global analysis of clinical trials. *Br J Rheumatol* 1996;35 Suppl 1:68-77.
- Zuo Y. The renal protective effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitor on obstructive nephropathy. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2002; 41(12):825-8.
- Yocum D. Safety and efficacy of meloxicam in the treatment of osteoarthritis: a 12 week, double blind, multiple dosis, placebo controlled trial. *The Meloxicam Osteoarthritis Investigators*. *Arch Intern Med* 2000;160:2947-54.
- Bellamy N. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to anti-rheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 1988;15:1833-40.
- Lund B. A double blind, randomised, placebo controlled study of efficacy and tolerance of meloxicam treatment in patients with osteoarthritis of the knee. *Scand J Rheumatol* 1998;27:32-7.
- Goei The HS. A double blind, randomised trial to compare meloxicam 15 mg with diclofenac 100 mg in the treatment of the osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1997;5:283-8.
- Valat JP. A comparison of the efficacy and tolerability of meloxicam and diclofenac in treatment of patients with osteoarthritis of the lumbar spine. *Inflamm Res* 2001;50 Suppl 1:30-4.
- Degner F. Efficacy and tolerability of meloxicam in an observational, controlled cohort study in patients with rheumatic disease. *Clin Ther* 2000;22:400-10.
- Blot L. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *Br J Pharmacol* 2000; 131(7):1413-21.

39. Huskisson EC, Narjes H, Bluhmki E. Efficacy and tolerance of meloxicam, a new NSAID, in daily oral doses of 15, 30 and 60 mg in comparison with piroxicam 20 mg in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1994;Suppl 98:115.
40. Lemmel EM. Efficacy and safety of meloxicam in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24:282-90.
41. Wojtulewski JA. 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 1:22-8.
42. Huskisson EC. 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.
43. Reginster JY. A double blind, three week study to compare the efficacy and safety of meloxicam 7.5 mg and meloxicam 15 mg in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996;35 Suppl 1:17-21.
44. Furst D. Dose response and safety study of meloxicam up 22.5 mg daily in rheumatoid arthritis: a 12 week multicenter, double blind, dose response study versus placebo and diclofenac. *J Rheumatol* 2002;29:436-46.
45. Foeldvari I. High response rate in phase I/II study of meloxicam in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:1079-83.
46. Xie RL. Methotrexate in conjunction with meloxicam for treating ankylosing spondylitis: a clinical observation of the efficacy and safety. *Di Yi Jun Yi Da Xue* 2003;23(5):460-2.
47. Aluvinet B. Comparison of the onset and intensity of action of intramuscular meloxicam in patients with acute sciatica. *Clin Ther* 1995; 17:1078-90.
48. Coldberg K. The efficacy and tolerability of an 8-day administration of intravenous and oral meloxicam: a comparison with intramuscular and oral diclofenac in patients with acute lumbago. *Curr Med Res Opin* 1996;13:353-63.
49. Dreser RL. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. *Inflamm Res* 2001;50 Suppl 1:17-23.
50. Vidal L. Meloxicam in acute episodes of soft-tissues rheumatism of the shoulder. *Inflamm Res* 2001;50 Suppl 1:24-9.
51. Thompson JP. Effect of meloxicam on postoperative pain after abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth* 2000; 84:151-4.
52. Romsig J. Postoperative analgesia is not different after local vs. systemic administration of meloxicam in patients undergoing inguinal hernia repair. *Can J Anaesth* 2001;48:978-84.
53. Tavakoli M. Modelling therapeutic strategies in the treatment of osteoarthritis: an economic evaluation of meloxicam versus diclofenac and piroxicam. *Pharmacoeconomics* 2003;21(6):443-54.
54. Knijff-Dutmer EA. Incremental cost-effectiveness of cyclooxygenase 2 selective versus non selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in a cohort of coumarin users: a pharmacoeconomics analysis linked to a case-control study. *Clin Ther* 2004;26(7):1160-7.
55. Yamazaki R. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors show a differential ability to inhibit proliferation and induce apoptosis of colon adenocarcinoma cells. *FEBS Lett* 2002;531(2):278-84.
56. Tsubouchi Y. Meloxicam inhibits the growth of non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2000;20(5):2867-72.
57. Goldman AP. Meloxicam inhibits the growth of colorectal cancer cells. *Carcinogenesis* 1998;19(12):2195-9.
58. Brown WA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs with activity against either cyclooxygenase 1 or cyclooxygenase 2 inhibit colorectal cancer in a DMH rodent model by inducing apoptosis and inhibiting cell proliferation.
59. Liu C. The effects of selective cyclooxygenase-2 inhibitors on the growth of gastric adenocarcinoma. *Sichuan Da Xue Bao* 2003;34(3):480-3.
60. Kern MA. Proapoptotic and antiproliferative potential of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in human liver tumor cells. *Hepatology* 2002;36(4 Pt 1):885-94.
61. Dobbie Z. Expression of COX-2 and Wnt pathway genes in adenomas of familial adenomatous polyposis patients treated with meloxicam. *Anticancer Res* 2002;22(4):2215-20.
62. Senna GE. Tolerability of three selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, meloxicam, celecoxib and rofecoxib in NSAID-sensitive patients. *Allerg Immunol (París)* 2004; 36(6):215-8.
63. Senna GE. Nimesulide and meloxicam are a safe alternative drugs for patients intolerant to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allerg Immunol (París)* 2003;35(10): 393-6.
64. Bavbek S. Safety of selective COX-2 inhibitors in aspirin/nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerant patients: comparison of nimesulide, meloxicam and rofecoxib. *J Asthma* 2004;41(1):67-75.
65. Fernández M. Quince razones para usar meloxicam. *Scientific Communication Management SL*; 2004.