

# Evidencias para el uso

## combinado de meloxicam – esomeprazol

### *Evidence for the combined use of meloxicam – esomeprazole*

Dra. Omaira Velázquez de Campos

Profesor agregado. Cátedra de Farmacología. Departamento de Ciencias Fisiológicas. Escuela Luis Razetti. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela.

Dirección de correspondencia: oma.campos@gmail.com

### Resumen

26

Los AINES (antiinflamatorios no esteroideos) son una clase de compuestos con propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Son algunos de los medicamentos más utilizados en todos los grupos etarios y para múltiples indicaciones, fundamentalmente trastornos musculoesqueléticos y otros procesos que involucran dolor, tanto en forma aguda como en forma crónica. A pesar de su reconocida eficacia, los AINES tienen el potencial para causar reacciones adversas, especialmente relacionadas con el sistema digestivo (GI) y renal. Para minimizar la posibilidad de efectos adversos GI con el uso de los AINES, se ha sugerido la utilización concomitante de fármacos protectores de la mucosa gástrica. Entre dichos fármacos, los más utilizados son los inhibidores de bomba de protones (IBP). Recientemente se ha preconizado el uso de las llamadas Tabletas de Combinación Fija (TCF), las cuales tienen una serie de ventajas, entre ellas, el facilitar el cumplimiento de la terapia. En esta revisión se discute el uso de una TCF para esomeprazol y meloxicam.

**Palabras clave:** Meloxicam. Esomeprazol. Tabletas de combinación fija.

### Abstract

The nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are a class of compounds with anti-inflammatory, analgesic and antipyretic properties. They are some of the most used drugs in all age groups and for multiple indications, mainly musculoskeletal disorders and other painful processes in both acute form as in chronic form. In spite of its recognized effectiveness, NSAIDs have the potential to cause adverse reactions, especially related to the digestive system (GI) and kidney. To minimize the possibility of adverse GI effects with the use of NSAIDs, has suggested the concomitant use of drugs protectors of the gastric mucosa. Among these drugs, the most used are the proton pump inhibitors (PPI). Recently it has advocated the use of the fixed combination tablets (TCF), which have a number of advantages, including improved compliance with the therapy. In this review, we discuss the use of a TCF for esomeprazole and meloxicam.

**Key words:** Meloxicam, esomeprazole, fixed combination tablets

Los AINES (antiinflamatorios no esteroideos) son compuestos caracterizados por un perfil farmacológico similar y con propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Son algunos de los medicamentos más utilizados en todos los grupos etarios y para múltiples indicaciones, fundamentalmente trastornos musculoesqueléticos y otros procesos que involucran dolor, tanto en forma aguda como en forma crónica. A pesar de su reconocida eficacia, los AINES tienen el potencial para causar reacciones adversas, especialmente relacionadas con el sistema digestivo y renal. Los eventos adversos más comunes relacionados con el uso de AINES involucran al tracto gastrointestinal (GI) e incluyen un rango de alteraciones que van desde problemas funcionales con pocos o ningún síntoma (dispepsia, pirosis y malestar abdominal) hasta problemas muy severos con gran repercusión en morbilidad y mortalidad, como la úlcera péptica con hemorragia GI y perforación<sup>1-4</sup>. Para minimizar la posibilidad de efectos adversos GI con el uso de los AINES, se ha sugerido la utilización concomitante de fármacos protectores de la mucosa gástrica. Entre dichos fármacos, los más utilizados son los inhibidores de bomba de protones (IBP). Estudios han mostrado que aproximadamente 30-50% de los pacientes usuarios de AINES tienen lesiones endoscópicas, y hasta 40% tienen síntomas gastrointestinales diversos; estos síntomas no predicen el daño a la mucosa. Aproximadamente el 50% de los pacientes con síntomas no tienen lesiones mucosas; más preocupante aún, más del 50% de los usuarios con complicaciones GI serias no manifiestan síntomas de advertencia<sup>5,6</sup>.

Las acciones de los AINES se explican fundamentalmente por la inhibición de la ciclooxigenasa (COX), enzima encargada de la producción de prostaglandinas y tromboxanos a partir del ácido araquidónico<sup>1-4</sup>. A comienzos de 1990 se identificaron dos isoenzimas COX, denominadas COX-1 y COX-2. Estudios posteriores mostraron que COX-1 es constitutiva y cataliza la producción de prostaglandinas involucradas en la protección de la mucosa GI y otras actividades fisiológicas (agregación plaquetaria, neurotransmisión, proliferación y diferenciación celular entre otras funciones), mientras COX-2, que es fundamentalmente inducible, es responsable de la producción de prostaglandinas que median la inflamación, dolor y fiebre. Algunos autores han postulado, de manera simplista, que las acciones terapéuticas de los AINES se relacionan con la inhibición COX-2, mientras que las reacciones adversas tienen que ver fundamentalmente con la inhibición de la COX-1<sup>1-5</sup>. Hoy se conoce también que COX-2 es una enzima constitutiva en el SNC, riñones, folículos ováricos y testículos, donde regula funciones fisiológicas importantes. En los síndromes de activación plaquetaria, COX-2 parece incrementar la producción de prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), un mediador vasodilatador y antiagregante, opuesto a los efectos del tromboxano A<sub>2</sub>.

La utilización fundamental de los AINES en general es en el tratamiento de procesos inflamatorios y dolorosos. En estos

procesos se produce una gran liberación de prostaglandinas y otros mediadores por la activación de la vía del ácido araquidónico. Al inhibir las prostaglandinas, los AINES disminuyen este efecto perjudicial para el organismo. Pero como hemos mencionado, al inhibir la COX-1 también obstaculizan las funciones de protección que expresa esta enzima, fundamentalmente a nivel gástrico y a nivel renal. Los efectos secundarios de los AINES a nivel digestivo son una causa muy importante de hospitalizaciones, morbilidad y mortalidad. Los factores de riesgo que incrementan la probabilidad de una complicación gastrointestinal (GI) por AINE están bien definidos: edad mayor de 60 años, historia de úlcera péptica o complicación ulcerosa, dosis altas de AINE, uso concomitante de dos AINES, o uso de otros fármacos gastrolesivos además del AINE, como ácido acetil salicílico (AAS), anticoagulantes o esteroides. Los pacientes ancianos, además frecuentemente aquejados de osteoporosis, reciben frecuentemente bifosfonatos, conocidos por ser irritantes de la mucosa, incrementando así la posibilidad de causar lesiones digestivas<sup>7</sup>.

A nivel gástrico la prostaglandina E<sub>2</sub> constituye uno de los factores de protección de la mucosa<sup>8</sup> ante la agresión representada por el ácido gástrico y la bilis, factores determinantes en la producción de la úlcera péptica. La ingesta de AINES constituye uno de los principales desencadenantes de la úlcera péptica. Además de la úlcera, la ingesta de AINES se asocia con altísima frecuencia con manifestaciones de dispepsia e intolerancia gástrica, lo que obliga a muchos pacientes a abandonar la terapia, disminuyendo así la efectividad de estos agentes en los procesos inflamatorios para los cuales están indicados. Los AINES pueden estar relacionados con efectos gastrolesivos por dos mecanismos, un mecanismo directo y un mecanismo indirecto. El mecanismo directo depende de la acción misma de la molécula de AINE en la mucosa. Por tanto, los AINES administrados por v.o. serían los más implicados en este tipo de lesión. Pero la inhibición de las prostaglandinas se produce aun cuando los AINES sean administrados por otras vías (tópica, IV, rectal), aunque en menor magnitud<sup>1,4-6,8</sup>.

Al surgir los inhibidores selectivos COX-2 (COXIBS) se pensó que, al respetar la vía de la COX-1, los efectos gastrolesivos serían inexistentes. Hoy se conoce que estos efectos no son eliminados completamente y la tasa residual de eventos es elevada en pacientes a riesgo de desarrollar complicaciones GI. Además, los COXIBS trajeron a la luz la importancia de tomar en consideración la interrelación COX-1/ COX-2 y la acción sobre el tromboxano A<sub>2</sub> y la prostaciclina, ya que la inhibición selectiva COX-2 se vio complicada por el incremento del riesgo cardiovascular (CV), lo que llevó a la discontinuación del fármaco rofecoxib y a que el uso de este grupo de fármacos estuviera supeditado a advertencias, precauciones y contraindicaciones estrictas<sup>9-12</sup>.

Meloxicam es un AINE del grupo de los oxicamos con una actividad inhibitoria preferencial (aunque no selectiva) COX-2<sup>13</sup>. Diversos estudios han confirmado la elevada afinidad

de meloxicam por COX-2, por lo que se considera un AINE COX-2 preferencial. Ha sido aprobado en más de 80 países para el tratamiento de osteoartritis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante. Su perfil farmacocinético sugiere una buena biodisponibilidad con dosis una vez al día. Las concentraciones en estado estable luego de administración de 7,5 y 15 mg/d se alcanzan después de 3 a 5 días, con una vida media de eliminación de 20 horas. Meloxicam se une extensamente a proteínas séricas (99%) y es metabolizado en el hígado.

La eficacia y tolerabilidad de meloxicam en el tratamiento de dolor e inflamación asociado con trastornos reumáticos y musculoesqueléticos ha sido evaluada en numerosos estudios<sup>13-17</sup>, en los que ha evidenciado ser al menos tan efectivo como los AINES no selectivos, con un perfil similar o mejor de tolerabilidad gastrointestinal, y sin los riesgos CV demostrados por los COXIBS. Creemos entonces que meloxicam puede demostrar las ventajas de los AINES no selectivos inhibidores COX-1 sin la toxicidad GI tan manifiesta de estos últimos, y también la ventaja de los COXIBS por su mejor tolerancia GI, sin la desventaja de incrementar el riesgo CV.

En el estudio MELISSA<sup>14</sup> 4.635 pacientes fueron asignados aleatoriamente, bajo condiciones de doble ciego, a recibir meloxicam 7,5 mg/ día y 4.688 fueron asignados a diclofenac 100 mg/ día; se comparó la tolerabilidad de ambas drogas durante un período de 28 días. Meloxicam se asoció con significativamente menos eventos adversos GI comparado con diclofenac (13% vs 19%,  $p < 0,001$ ). En particular, meloxicam fue significativamente mejor tolerado en términos de dispepsia, náusea y vómitos, dolor abdominal y diarrea. Así mismo, menos pacientes en meloxicam requirieron hospitalización (3 pacientes en meloxicam tuvieron 5 días hospitalizados por eventos adversos GI vs 10 pacientes en diclofenac, quienes tuvieron un total de 121 días de estada hospitalaria por eventos adversos GI) y 3,02% de los pacientes en el grupo meloxicam vs 6,14% en el grupo diclofenac se retiraron del estudio debido a eventos adversos GI ( $p < 0,001$ ). Ambos tratamientos redujeron el dolor a los movimientos activos de las articulaciones afectadas por osteoartritis (OA) y el dolor en reposo. En este estudio se aprecia la gran diferencia en la duración de la permanencia en el hospital motivada por eventos adversos GI relacionados con el tratamiento (5 días vs 121 días).

En SELECT<sup>15</sup>, otro gran estudio aleatorio de 28 días de duración, se comparó la tolerabilidad y eficacia de meloxicam 7,5 mg/ día ( $n = 4.320$ ) frente a piroxicam 20 mg/ día ( $n = 4.336$ ). Los resultados fueron similares a los encontrados en MELISSA, con una menor proporción de pacientes en meloxicam experimentando eventos adversos GI (10,3 vs 15,4%,  $p < 0,001$ ) o descontinuoando el estudio debido a eventos adversos (3,79% vs 5,26%;  $p < 0,001$ ). La reducción del dolor fue similar con ambos tratamientos. La evaluación global del médico y el paciente acerca de la condición artrítica del paciente fue similar para ambos medicamentos.

En un estudio doble ciego<sup>16</sup> 774 pacientes con OA confirmada de rodilla o cadera y en exacerbación aguda de su cuadro fueron asignados al azar y tratados con dosis diarias orales de meloxicam (3,75; 7,5 ó 15 mg/d), diclofenac (100 mg/día: 50 mg bid) o placebo. El tratamiento continuó por 12 semanas, con evaluaciones regulares de seguridad y eficacia. La incidencia de todos los eventos adversos fue menor para cada dosis de meloxicam que para diclofenac, pero mayor que para placebo. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos GI y la tasa de abandono a causa de tales eventos fue igual para meloxicam y placebo y menor que para diclofenac. Meloxicam a 7,5 y 15 mg/d y diclofenac fueron significativamente más eficaces que placebo para todos los puntos finales de evaluación. La eficacia de meloxicam fue evidente a las 2 semanas de tratamiento, mejoró al aumentar la dosis y se mantuvo hasta el final del estudio. Los autores concluyen que meloxicam es una medicación segura y efectiva para el tratamiento sintomático de OA. Los datos soportan la consideración de 7,5 a 15 mg de meloxicam una vez al día para tratar el dolor y la rigidez articular de OA, con una tolerabilidad GI similar a placebo.

En un estudio realizado en Turquía<sup>17</sup> se incluyeron 3.755 pacientes con osteoartritis bajo tratamiento con AINES. Los fármacos más utilizados para el momento de la investigación fueron diclofenac, meloxicam, naproxen, celecoxib y rofecoxib. Los inhibidores COX-2 selectivos y específicos tuvieron una incidencia significativamente menor de molestias dispépticas comparado con los AINES no selectivos, mientras que no hubo mayor diferencia en cuanto a la medición de eficacia.

La eficacia y seguridad de meloxicam también ha sido evaluada en niños con artritis idiopática juvenil (AIJ)<sup>18</sup>. En este estudio se incluyeron 232 niños (2-16 años) con AIJ a recibir meloxicam en suspensión (2 dosis evaluadas: 0,125 mg/kg o 0,25 mg/kg una vez al día) o naproxen 10 mg/kg en 2 dosis diarias por 12 meses. De los 232 pacientes enrolados 225 recibieron tratamiento y 182 pacientes completaron el período de tratamiento de 12 meses. La seguridad y eficacia de meloxicam en suspensión oral fue comparable a la seguridad y eficacia de naproxen suspensión oral en el tratamiento de AIJ. La administración una vez al día de meloxicam puede representar una ventaja en el tratamiento de AIJ.

Otro aspecto sumamente importante es el relativo a la intolerancia (manifestada por reacciones de tipo alérgico) demostrada a los AINES. En efecto, los pacientes con hipersensibilidad cutánea o respiratoria a la aspirina presentan reacciones cruzadas con todos los AINES<sup>19</sup>. En estudios previos se ha comprobado que los COXIBS son una alternativa eficaz en pacientes con intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos. Pero se debe tener precaución al utilizar COXIBS en pacientes con riesgo CV<sup>20</sup>. En la práctica clínica se hace imperativo identificar una alternativa que sea segura, efectiva y fácil de administrar. En un estudio realizado en la Unidad de Alergia del Hospital Dos de Maig, Barcelona, España<sup>21</sup> se investigó la tolerancia al meloxicam en pacientes con intolerancia a

los AINES. Entre enero 2005 y febrero 2006 se expusieron 108 pacientes (64% mujeres, media de la edad: 45,81 años) intolerantes a AINES a dosis crecientes de meloxicam. Se consideró positiva la prueba (intolerancia) si aparecía urticaria, eritema y/o angioedema. Meloxicam se toleró en 103/108 de los pacientes (95,37%) y 5/108 (4,62%) presentaron una reacción adversa (urticaria). Los autores concluyen que meloxicam puede ser una buena opción para pacientes con intolerancia a AINES: es seguro y más fácil de utilizar que celecoxib o etoricoxib, los cuales tienen restricciones de su uso por estar contraindicados en pacientes con riesgo CV.

En otro estudio similar<sup>22</sup> en el Servicio de Alergia del Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España, estudiaron 38 pacientes con intolerancia a AINES desde septiembre 2004 a junio 2005. El diagnóstico de intolerancia a AINES se había hecho por provocación oral simple ciego controlada con placebo (POSCCP) con AAS. En los pacientes del estudio se llevaron a cabo POSCCP con celecoxib hasta una dosis acumulada de 400 mg y meloxicam hasta una dosis acumulada de 15 mg. Sólo se presentó una reacción de urticaria generalizada con celecoxib a la dosis de 400 mg acumulados; este paciente había tolerado previamente una dosis de 200 mg. Con respecto a meloxicam encontraron una tolerancia del 100%, incluyendo el paciente que presentó reacción al celecoxib.

Además de todo lo mencionado, se está investigando el posible papel de meloxicam como cardioprotector en pacientes con síndrome coronario agudo<sup>23,24</sup>. Los autores plantean que el efecto beneficioso del meloxicam en estos pacientes posiblemente se explica por una reducción en la inflamación vascular. En estos estudios meloxicam fue bien tolerado.

En un estudio piloto publicado en 2.002<sup>23</sup> abierto, aleatorio, prospectivo, simple ciego, pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST fueron asignados al azar a recibir tratamiento con aspirina y heparina (n = 60) o aspirina, heparina y meloxicam (n = 60) durante su estada en la unidad de cuidados coronarios. Luego los pacientes recibieron aspirina o aspirina + meloxicam por 30 días. Durante la estadía en la unidad de cuidados coronarios la variable de desenlaces primarios de angina recurrente, infarto al miocardio o muerte fue significativamente menor en el grupo meloxicam (15,0% versus 38,3%, P = 0,007). La variable secundaria (procedimientos de revascularización coronaria, infarto al miocardio y muerte) también fue significativamente menor en los pacientes tratados con meloxicam (10,0% versus 26,7%, P = 0,034). A los 90 días los puntos finales primario y secundario permanecieron significativamente más bajos en el grupo meloxicam. No se observaron complicaciones asociadas con el tratamiento con meloxicam. Los autores concluyen que meloxicam, asociado con aspirina y heparina se asoció con reducciones significativas en desenlaces adversos en pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación ST. El Dr. Altman, uno de los autores, postula en un estudio posterior en 2.008<sup>24</sup> que la disminución de la inflamación en la pared vascular por acción del meloxicam pudo

llevar a la reducción de los acontecimientos aterotrombóticos. Meloxicam redujo los acontecimientos coronarios (infarto al miocardio + maniobras de revascularización miocárdica + muerte) tanto durante el período hospitalario como a los 90 días de seguimiento. Meloxicam inhibe más poderosamente la síntesis de prostaglandinas en los sitios de inflamación que en la mucosa gástrica, por lo que produce efectos adversos digestivos menos frecuentemente. Los autores consideran que hay suficiente evidencia fisiopatológica y una base clínica para continuar investigando las posibilidades terapéuticas de AINE's que inhiben de manera preferencial COX-2 en síndromes coronarios agudos. Su uso en enfermedades coronarias crónicas es otra posibilidad a ser investigada.

Sobre la base de todos los estudios mencionados se ha demostrado que el tratamiento con meloxicam se asocia con una menor incidencia de eventos adversos GI que otros AINES usados comúnmente, siendo su efectividad comparable. Además, su buena tolerancia CV, que ha llevado a considerarlo como con potencial cardioprotector, permite ubicarlo en una posición ventajosa para el tratamiento de pacientes con múltiples riesgos, ancianos o niños. Aún en pacientes intolerantes a AINES, ha demostrado ser una excelente opción terapéutica.

Sin embargo, a pesar de tener una mejor tolerabilidad GI, aún el meloxicam puede incrementar el riesgo GI de estos padecimientos en pacientes predispuestos a úlceras o cuya tolerancia digestiva sea poca.

Estando así en la disyuntiva de ofrecer un tratamiento antiinflamatorio para pacientes con padecimientos agudos o crónicos pero que disminuya la toxicidad gastrointestinal, han surgido muchas aproximaciones. El uso de COXIBS como ya se mencionó no elimina completamente el riesgo de complicaciones GI, y puede incrementar el riesgo CV. El Colegio Americano de Reumatología, en una reunión de consenso cuyos resultados se publicaron en 2008<sup>25</sup> recomendó que, ante pacientes que requieren tratamiento crónico con AINES y que tengan riesgo GI elevado, se indique gastroprotección adicional al tratamiento con inhibidores COX, selectivos o no, y analiza el papel de los análogos de prostaglandina, bloqueadores H<sub>2</sub> o los inhibidores de bomba de protones (IBP). Los agentes más útiles en este sentido serían el misoprostol o los IBP.

El uso de análogos de prostaglandina (misoprostol), indicados para incrementar el efecto protector de las prostaglandinas sobre la mucosa GI ha demostrado efectividad en la disminución del riesgo de úlceras gastroduodenales, pero va acompañado de múltiples efectos secundarios (diarrea severa, dolor abdominal, teratogénesis, interrupción del embarazo). En un estudio doble ciego, cruzado, de diclofenac más misoprostol comparado con acetaminofén en pacientes con OA de la rodilla se demostró mejor efectividad de la combinación, pero acompañado de mayor número de efectos adversos que con acetaminofén<sup>26</sup>.

Es por eso que habitualmente se indican agentes reductores del ácido para protección gastroduodenal en pacientes que reciben AINES. Entre estos agentes los inhibidores de bomba de protones (IBP) han demostrado la mayor efectividad, mucho más que los anti- $H_2$ , para evitar el daño ocasionado por los AINES a la mucosa. Entre los IBP estudiados el esomeprazol ha demostrado ser el más efectivo, por cuanto ha demostrado una mayor supresión de ácido que los IBP de control en una gran cantidad de estudios clínicos. El esomeprazol ha demostrado ser el IBP que produce el mejor control de la acidez gástrica en pacientes que reciben AINES. En un estudio abierto, comparativo, cruzado de tres vías<sup>27</sup>, 90 pacientes recibiendo drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINES no selectivos, COXIBS y meloxicam) fueron asignados al azar a recibir una de seis secuencias de tratamiento: esomeprazol 40 mg, lansoprazol 30 mg y pantoprazol 40 mg por 5 días cada uno, con un período de lavado de  $\geq 10$  días entre cada uno. El día 5 de cada período de dosis se llevó a cabo una medición de pH durante 24 horas. El porcentaje promedio de tiempo durante el período de monitoreo en que el pH gástrico fue  $>4,0$  fue significativamente mayor con esomeprazol (74,2%) comparado con lansoprazol (66,5%,  $P < 0,001$ ) y pantoprazol (60,8%;  $P < 0,001$ ), y significativamente mayor con esomeprazol ( $P < 0,05$ ) que con los comparadores independientemente de si usaban drogas antiinflamatorias selectivas o preferenciales COX-2 o no selectivas. En conclusión, a las dosis estudiadas, el tratamiento con esomeprazol proporcionó una mayor supresión del ácido gástrico que lansoprazol o pantoprazol en pacientes recibiendo AINES selectivos COX-2, inhibidor COX-2 preferencial (meloxicam) o AINES no selectivos.

A pesar de los riesgos comprobados en la esfera GI por el uso de fármacos gastrolesivos como los AINES, recientemente se ha puesto de manifiesto que los pacientes con factores de riesgo GI que precisan estos fármacos no reciben medidas de gastroprotección. En el estudio MEDAL<sup>28</sup>, que incluyó 23.504 pacientes, con el objetivo de evaluar la incidencia de eventos cardiovasculares y gastrointestinales en pacientes tratados con diclofenac versus celecoxib, se promovió de manera activa la prescripción de ASA y/o IBP a los pacientes que presentaban factores de riesgo CV o GI. A pesar de disponer del IBP de forma gratuita, sólo se prescribió un IBP o misoprostol al 52% de los pacientes con uno o más factores de riesgo GI. A mitad del estudio se les recordó a los investigadores la necesidad de proveer gastroprotección ante cada paciente con al menos un factor de riesgo. Vemos así que las condiciones para haber llevado una adecuada gastroprotección fueron óptimas en el estudio MEDAL y sin embargo no se cumplieron adecuadamente. La solución a este problema no parece fácil, ya que ni aún disponiendo de recordatorios y de fármacos gratuitos se alcanzan los objetivos deseados. De acuerdo con el comentario del Dr. Lanas<sup>29</sup>, una manera de cubrir este déficit podría venir de los preparados comerciales que combinan un AINE con un IBP, los cuales han demostrado disminuir el daño gastroduode-

nal, con lo que se obviaría la necesidad de prescribir ambos fármacos por separado y el incumplimiento de los pacientes. Bajo esta premisa se aprobó un fármaco con la asociación de naproxen + esomeprazol (PN400)<sup>30</sup>.

En la vida real, los pacientes con procesos inflamatorios crónicos muchas veces deben recibir múltiples medicamentos para tratar su condición, además de las co-morbilidades que muchos de ellos presentan. La ingesta de múltiples fármacos se dificulta por varias razones, lo cual lleva a la falta de cumplimiento. El tener que adquirir diversos medicamentos y establecer complejos horarios de administración, relación con las comidas, etc., dificulta el poder llevar adelante un esquema terapéutico adecuado.

### ¿Qué son las tabletas de combinación fija?

Las tabletas de combinación fija (TCF) son una estrategia para facilitar la adherencia al cumplimiento de la terapia, como se planteó para el tratamiento de una enfermedad de control difícil, como es la tuberculosis<sup>31</sup>. Existen TCF en áreas terapéuticas tan variadas como el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)<sup>32,33</sup>, enfermedad pulmonar obstructiva crónica<sup>34</sup>, diabetes<sup>35,36</sup> y otras. La autora presenta 2 publicaciones, una en el área de las enfermedades alérgicas en los niños<sup>37</sup> y otra en el tratamiento de la dispepsia funcional<sup>38</sup>. La utilización de estos preparados de combinación fija ha representado ventajas importantes en cuanto a calidad de vida, seguridad en la utilización de los principios medicamentosos respectivos y facilidad de uso. En el área cardiovascular, los medicamentos individuales (aspirina, medicamentos contra la hipertensión, estatinas, etc.) han sido recomendados para utilizar de forma combinada en prevención secundaria<sup>39</sup>. Sin embargo, ha habido cierta resistencia a utilizar estas tabletas de combinación fija. La información actual precisa sobre farmacocinética (de los componentes individuales y de la combinación de los mismos), factores de riesgo y tolerabilidad, debería ser suficiente para solicitar a los organismos de regulación la aprobación de estas tabletas de combinación fija para individuos de alto riesgo, y diseminar esta información entre los clínicos. La cultura médica tradicional ha planteado siempre la utilización de un fármaco a la vez, haciendo combinaciones diversas basadas en el “ensayo y error”. Es de esperar que la utilización a gran escala de estas TCF, acompañado de las medidas de modificación del estilo de vida reduzcan el riesgo cardiovascular hasta en un 60%<sup>39</sup>. De acuerdo con el artículo de Huffman y Yusuf<sup>40</sup>, la terapia a base de combinaciones en dosis fija (o “polipíldora”) ha demostrado mejorar la adherencia en un 33% comparado con la terapia usual en prevención secundaria cardiovascular. En dicho artículo, los autores señalan que la terapia con la polipíldora cumple con los criterios para medicinas esenciales, en una solicitud a la Organización Mundial de la Salud para incluirlas como medicinas esenciales, con el objetivo de facilitar su acceso y el potencial para así reducir algunos millones de muertes prematuras y la morbilidad relacionada por enfermedades cardiovasculares a un costo razonable<sup>40</sup>.

El poder contar con medicamentos que combinen dosis fijas de fármacos que hayan demostrado su efectividad al ser administrados por separado ayuda a que los pacientes puedan cumplir adecuadamente su terapia.

Se ha demostrado también que el prescribir un IBP a pacientes con osteoartritis que están recibiendo un AINE tradicional o un inhibidor COX2 selectivo provoca disminución de los efectos secundarios gastrointestinales, sin incrementar los costos por el tratamiento, mientras que se disminuyen los costos por las complicaciones asociadas<sup>41</sup>.

Por todas las razones antes planteadas, que conllevan a un mayor beneficio de los pacientes que ameritan el uso de AINES y que a su vez requieren el beneficio de un IBP como protector de la mucosa gastrointestinal, proponemos la asociación de un AINE con acción inhibitoria preferencial sobre la COX-2, como lo es el meloxicam, y el IBP esomeprazol, para ser utilizado en pacientes que requieren ser tratados con un antiinflamatorio no esteroideo, y que tienen riesgo elevado GI.

Las razones que sustentan esta propuesta son las siguientes:

- Ambos, meloxicam y esomeprazol, son productos ampliamente conocidos con un perfil de riesgo/ beneficio favorable
- Meloxicam es el AINE con el mejor perfil de tolerabilidad gastrointestinal y con un perfil favorable desde el punto de vista cardiovascular
- Meloxicam es un AINE preferencial COX-2 que ha demostrado ser útil en casos de intolerancia a la aspirina y los AINES clásicos
- Con esta combinación se favorece el tratamiento de procesos inflamatorios y dolorosos agudos y crónicos sin abandono de la terapia por gastrolesividad del AINE
- Se favorece el cumplimiento de la terapia al ofrecer los dos fármacos en una sola tableta
- Se disminuyen los costos asociados con las complicaciones GI producidas por meloxicam sólo.

## Referencias

1. Noble L., A. Rev. Gastroenterol. Mex. 2010; 75 (1): 22-25
2. Brune K., Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of Pain Research* 2015; 8: 105-118
3. Batlouini M Antiinflamatorios No Esteroides: Efectos Cardiovasculares, Cerebrovasculares y Renales *Arq Bras Cardiol* 2010; 94 (4): 538-546
4. Gené E., Calvet X., Morón A., Iglesias M. L. Recommendations for the use of antiinflammatory drugs and indications for gastrointestinal protection in emergency department *Emergencias* 2009; 21: 295-300

5. Marcén B., Sostres C., Lanás Á. AINE y riesgo digestivo *Aten Primaria* 2016; 48 (2): 73-76
6. Sostres C., Gargallo C. J., Lanás Á. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Research & Therapy* 2013; 15 (3): S3
7. Oh Mok J., Hee Jung C., Hee Kim C., Beom Ryu C., Joo Kim Y., Jin Kim S., Kyu Park H., Il Suh K., Hi Yoo M., Byun Dong-Won. Endoscopic comparison of alendronate alone and the enteric-coated alendronate with calcitriol combination in postmenopausal Korean females. *Korean J Intern Med* 2013; 28: 694-700
8. Carretero M. Citoprotección gástrica. Documento descargado de <http://www.elsevier.es> el 19/11/2016. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.
9. Jüni P., Nartev L., Reichenbach S., Sterchi R., Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis *Lancet* 2004; 364 (9450): 2021-9
10. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013; 382 (9894): 769-779.
11. Nissen S.E., Yeomans N. D., Solomon D. H., Lüscher T. F., Libby P., Husni M. E., Graham D. Y., Borer J. S. et al, for the PRECISION Trial Investigators. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen or Ibuprofen for Arthritis. *NEJM* 2016; Downloaded from [nejm.org](http://nejm.org) on November 13, 2016. Copia para uso personal.
12. Storino-F. M.A., Rojano Rada J., Delgado Bracho J. G. AINES y riesgo cardiovascular. Desmitificación de los COX2. *Avances Cardiol* 2015; 35 (1): 42-49
13. Donnelly M.T., Hawkey C.J. Review article: COX-II inhibitors – a new generation of safer NSAIDS? *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 227-236
14. Hawkey C., Kahan A., Steinbrück K., Alegre C., Baumelou E, Bégaud B et al. MELISSA: Gastrointestinal Tolerability of Meloxicam Compared to Diclofenac in Osteoarthritis Patients. *British Journal of Rheumatology* 1998; 37: 937-945
15. Dequeker J. Hawkey C., Kahan A., Steinbrück K., Alegre C., Baumelou E., et al. Improvement in Gastrointestinal Tolerability of the Selective Cyclooxygenase (COX)-2 Inhibitor, Meloxicam, Compared With Piroxicam: Results of the Safety and Efficacy Large-Scale Evaluation of COX-Inhibiting Therapies (SELECT) Trial in Osteoarthritis. *British Journal of Rheumatology* 1998; 37: 946-951
16. Yocum D., Fleischmann R., Dalgin P., Caldwell J., Hall D., Roszko P., por los Investigadores de Meloxicam en Osteoartritis. Safety and Efficacy of Meloxicam in the Treatment of Osteoarthritis. A 12-Week Double Blind, Multiple-Dose, Placebo-Controlled Trial. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2947-2954
17. Yilmaz H., Gürel S., Özdemir O. The use and safety profile of non-steroidal anti-inflammatory drugs among Turkish patients with osteoarthritis. *Turk J Gastroenterol* 2005; 16 (3): 138-142
18. Ruperto N., Nikishina I., Pachanov E.D., Shachbazian Y., Prieur A.M., Mouy R. et al. A Randomized, Double-Blind Clinical Trial of Two Doses of Meloxicam Compared With Naproxen in Children With Juvenile idiopathic Arthritis. Short- and Long- Term Efficacy and Safety Results. *Arthritis & Rheumatism* (2005); 52 (2): 563-572
19. Cardona R., Ramírez R. H., Reina Z., Escobar M. F., Morales E. Alergia e intolerancia a antiinflamatorios no esteroides: desensibilización exitosa en tres casos y revisión de la literatura. *Biomédica* 2009; 29: 181-90.

20. Katz J. COX-2 Inhibition: What We Learned – A Controversial Update on Safety Data. *Pain Medicine* 2013; 14: S29-S34
21. Viñas-D. M., Castillo-M. M.J., Dordal-C. M.T., Serra-J. R., Martí-G. E. Meloxicam Tolerance in Hypersensitivity to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16 (6): 364-366
22. Vázquez-C. S., Vázquez-F. M., Rodríguez-A. M., Reig R.-A. I., Martínez-C. C. Tolerancia a celecoxib y meloxicam en pacientes con intolerancia a analgésicos no esteroideos. *An. Med. Interna (Madrid)* 2008; 25 (4): 163-167
23. Altman R., Luciardi H.L., Muntaner J., Del Rio F., Berman S.G., Lopez R., Gonzalez C. Efficacy Assessment of Meloxicam, a Preferential Cyclooxygenase-2 Inhibitor, in Acute Coronary Syndromes Without ST-Segment Elevation; The Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Unstable Angina Treatment-2 (NUT-2) Pilot Study. *Circulation* 2002; 106: 191-195
24. Altman R., Scazzioia A. Papel de los antiinflamatorios en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos. De la aterosclerosis a la aterotrombosis. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56 (1): 9-15
25. American College of Rheumatology Ad Hoc Group on Use of Selective and Non-Selective Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *Arthritis & Rheumatism* 2008; 59 (8): 1058-1073
26. Pincus T., Koch G.G., Sokka T., Lefkowitz J., Wolfe F., Jordan J.M., et al. A Randomized, Double-Blind, Crossover Clinical Trial of Diclofenac Plus Misoprostol Versus Acetaminophen in Patients With Osteoarthritis of the Hip or Knee. *Arthritis & Rheumatism* 2001; 44 (7): 1587-1598
27. Goldstein J.L., Miner P.B., Schlesinger P.K., Liu S., Silberg D.G. Intra-gastric acid control in non-steroidal anti-inflammatory drug users: comparison of esomeprazole, lansoprazole and pantoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 23: 1189-1196
28. Combe B., Swergold G., McLay J., McCarthy T., Zerbini C., Emery P. et al. Cardiovascular safety and gastrointestinal tolerability of etoricoxib vs diclofenac in a randomized controlled clinical trial (The MED-AL study). *Rheumatology* 2009; 48: 425-432
29. Lanás A. Actualización en enfermedad gastrointestinal relacionada con antiinflamatorios no esteroideos. *Gastroenterol Hepatol* 2008; 31 (Supl 4): 35-41
30. Roberts D.N., Miner P.B. Safety aspects of a naproxen + esomeprazole combination in the treatment of rheumatoid disease. *Drug, Healthcare and Patient Safety* 2011; 3: 1-8
31. Blomberg B., Spinaci S., Fourie B., Laing R. The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis *Bulletin of the World Health Organization*, 2001, 79 (1): 61-68
32. Clay PG, Nag S, Graham CM, Narayanan S. Meta-Analysis of Studies Comparing Simple and Multi-Tablet Fixed Dose Combination HIV Treatment Regimens *Medicine* 2016; 94 (42): e1677
33. Chokephaibulkit K., Cressey T. R., Capparelli E., Sirisanthana V., Muresan P., Hongsiriwon S., et al, the IMPAACT P1069 Team. Pharmacokinetics and safety of a new paediatric fixed-dose combination of zidovudine/ lamivudine/ nevirapine in HIV-infected children *Antivir Ther* 2011; 16 (8): 1287-1295
34. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo JV, Roche N, Ayers T, for the FLAME Investigators. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *NEJM* 2016 DOI: 10.1056/NEJ-Moa1516385
35. Lim PC, Chong CP. What's next after metformin? Focus on sulphonyl-urea: add-on or combination therapy. *Pharmacy Practice* 2015; 13 (3) 606. Doi: 10.18549/PharmPract.2015.03.606
36. Moses R. Repaglinide/ metformin fixed-dose combination to improve glycemic control in patients with type 2 diabetes: an update *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2010; 3: 145-154
37. Velázquez de C., O., Combinación montelukast-desloratadina en las enfermedades alérgicas en los niños *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica [en línea]* 2013, 32 (Abril-Junio) Disponible en: <<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55931089004>> ISSN 0798-0264
38. Velázquez de C., O., Veitia, G. Una combinación racional en el tratamiento de la Dispepsia Funcional *VITAE Academia Biomédica digital* 2015 (abril-junio) N° 62 ISSN 1317-987X
39. Yusuf S., Working Group on the Summit on Combination Therapy for CVD. Combination pharmacotherapy to prevent cardiovascular disease: present status and challenges. *European Heart Journal* 2014 (35): 353-364
40. Huffman MD, Yusuf S. Polypills. Essential Medicines for Cardiovascular Secondary Prevention? *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1368-70
41. Latimer N., Lord J., Grant R.L., O'Mahony R., Dickson J., Conaghan P.G., on behalf of NICE OA Guide Development Group. Cost effectiveness of COX 2 selective inhibitors and traditional NSAIDs alone or in combination with a proton pump inhibitor for people with osteoarthritis *BMJ* 2009; 339: b2538

Manuel Velasco (Venezuela) **Editor en Jefe** - Felipe Alberto Espino Comercialización y Producción

Reg Registrada en los siguientes índices y bases de datos:

**SCOPUS**, EMBASE, Compendex, GEOBASE, EMBiology, Elsevier BIOBASE, FLUIDEX, World Textiles,

**OPEN JOURNAL SYSTEMS (OJS)**, REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal),

LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

LIVECS (Literatura Venezolana para la Ciencias de la Salud), LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias), REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)

SCIELO (Scientific Electronic Library Online), SABER UCV, DRJI (Directory of Research Journal Indexing)

CLaLIA (Conocimiento Latinoamericano y Caribeño de Libre Acceso), EBSCO Publishing, PROQUEST.



Esta Revista se publica bajo el auspicio del  
Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico  
Universidad Central de Venezuela.



CDCH-UCV

[www.cdch-ucv.net](http://www.cdch-ucv.net)

[publicaciones@cdch-ucv.net](mailto:publicaciones@cdch-ucv.net)