

Meloxicam, un AINE con características especiales

Meloxicam, an AINE with special characteristics

Dra. Omaira Velázquez de Campos <http://orcid.org/0000-0003-0974-3276>

Profesor asociado. 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

En la búsqueda de un tratamiento eficaz para los síntomas del dolor y la inflamación, los AINES (antiinflamatorios no esteroideos), un grupo muy heterogéneo de medicamentos, emergieron rápidamente como uno de los más utilizados para enfermedades muy diferentes. Su efectividad quedó demostrada en muy diversas condiciones dolorosas e inflamatorias. En este momento, se encuentran entre los medicamentos más utilizados por todos los grupos de edad. Sin embargo, desde su inicio, su uso se ha visto afectado por la aparición de importantes efectos adversos, principalmente en las áreas gastrointestinal (GI) y renal. Los efectos adversos pueden ir desde molestias tolerables y fácilmente tratables, hasta reacciones muy graves, que pueden provocar la muerte. Esto llevó al descubrimiento de los llamados coxibs, medicamentos relacionados con los AINES, con el objetivo de reducir la toxicidad gastrointestinal. La diferencia entre los AINES tradicionales y los coxibs radica en la inhibición selectiva de la ciclooxigenasa (COX) 1 o 2, siendo la COX1 constitutiva y responsable de la protección de la mucosa GI y la COX2 inducible, relacionada con los procesos inflamatorios. Este objetivo se cumplió sólo parcialmente. Aparentemente, la incidencia de efectos GI severos se redujo, pero no completamente. Sumado a esto, la posibilidad de efectos secundarios cardiovasculares (CV) se evidenció por un aumento en los procesos trombóticos. Esto llevó a la salida del mercado de rofecoxib, uno de los coxibs iniciales, y a una vigilancia especial de este tipo de productos. Posteriormente, se ha sabido que incluso los AINES tradicionales (COX-1) no están exentos del riesgo CV mencionado anteriormente.

El meloxicam, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo con selectividad preferencial COX-1, tiene características especiales que lo diferencian de los AINES tradicionales y los coxibs. Su eficacia como analgésico antiinflamatorio ha sido probada en numerosos estudios. Su tolerabilidad general es bastante buena, con una toxicidad GI más baja que la de muchos AINES COX-1 selectivos. Y ha demostrado una muy buena tolerabilidad CV, lo que lo diferencia de los coxibs. En resumen, nos enfrentamos a un AINE con un muy buen equilibrio entre eficacia y seguridad. Y además, demuestra otras ventajas, que mencionaremos en esta revisión.

Palabras clave: Meloxicam, AINES, ciclooxigenasas, leucotrienos, efectos adversos.

Abstract

In the search for an effective treatment for the symptoms of pain and inflammation, NSAIDs, a very heterogeneous group of drugs, quickly emerged as one of the most widely used for very different conditions. Its effectiveness was demonstrated in very diverse painful and inflammatory conditions. At this moment, they are among the drugs most used by all age groups. However, since its inception, its use has been marred by the production of important adverse effects, mainly in the gastrointestinal (GI) and renal areas. The adverse effects could range from tolerable and easily treatable discomfort, to very severe reactions, which could trigger death. This led to the discovery of so-called coxibs, drugs related to NSAIDs, with the aim of reducing gastrointestinal toxicity. The difference between traditional NSAIDs and coxibs lies in the selective inhibition of cyclooxygenase (COX) 1 or 2, being the COX1 constitutive and responsible for the protection of the GI mucosa and the inducible COX2, related to inflammatory processes. This objective was only partially fulfilled. Apparently, the incidence of severe GI effects was reduced, but not completely. Added to this, the possibility of cardiovascular side effects (CV) was evidenced by an increase in thrombotic processes. This led to the exit from the market of rofecoxib, one of the initial coxibs, and to a special surveillance of this type of products. Subsequently, it has been known that even traditional NSAIDs (COX-1) are not exempt from the aforementioned CV risk.

Meloxicam, a non-steroidal anti-inflammatory drug with preferential COX-1 selectivity, has special characteristics that differentiate it from traditional NSAIDs and COXIBs. Its effectiveness as an anti-inflammatory analgesic has been proven in numerous studies. Its general tolerability is quite good, with GI toxicity lower than that of many selective COX-1 AINES. And very good CV tolerability has been demonstrated, which differentiates it from coxibs. In summary, we are facing an NSAID with a very good effectiveness-safety balance. And in addition, it demonstrates other advantages, which we will mention in this review.

Key words: Meloxicam, NSAIDS, cyclooxygenases, leukotrienes, adverse effects

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, (para diferenciarlos de los esteroides, fármacos antiinflamatorios potentes pero con efectos secundarios importantes), conocidos como AINES, constituyen un grupo bastante heterogéneo de compuestos. Aunque muchos de ellos son ácidos orgánicos, su estructura y origen difieren; entre ellos hay derivados del ácido salicílico, acético, propiónico, fenamatos, enólicos y otros. Estos medicamentos, como grupo, comparten las acciones terapéuticas y también muchos de los efectos secundarios^{1,2}. El acetaminofén (paracetamol) no es un AINE en sí mismo, ya que carece de una acción antiinflamatoria definida; sin embargo, comúnmente se incluye en las discusiones académicas en el grupo de analgésicos.

En general, se considera que el principal mecanismo de acción de los AINE es la inhibición de la ciclooxigenasa, una enzima responsable de la biosíntesis de las prostaglandinas y ciertos autacoides relacionados.

A partir de la excelente revisión de Vane sobre el origen de los AINES³, copiamos textualmente: “El hombre ha luchado contra el reumatismo durante miles de años. La terapia temprana comenzó con el uso en todo el mundo de decocciones o extractos de hierbas o plantas como la corteza o las hojas de sauce. La mayoría o todos estos resultaron contener salicilatos. El primer registro fue hace unos 3.500 años en el papiro de Ebers. Hipócrates, Celso, Plinio el Viejo, Dioscórides y Galeno recomendaron las decocciones que contenían salicilato para el dolor reumático. Un párroco del país, el reverendo Edward Stone de Chipping Norton en Oxfordshire, realizó el primer “ensayo clínico” de corteza de sauce (1)*. Se sorprendió por su sabor amargo, que le recordó a la corteza de cincona (que contiene quinina), y luego se usó para tratar la malaria. Cosechó una libra de corteza de sauce, la secó, la pulverizó y la dispersó en té, una cerveza pequeña o agua. Encontró en 50 pacientes que dosis de 1 dram (1.8 g) curaron su fiebre. Concluyó: “No tengo otros motivos para publicar este valioso específico, que el hecho de que pueda tener un juicio justo y completo en toda su variedad de circunstancias y situaciones, y que el mundo pueda obtener los beneficios derivados de ello”. “El ácido salicílico fue sintetizado químicamente en 1860 por Kolbe en Alemania y su fácil suministro llevó a un uso aún más extendido como antiséptico externo, como antipirético y en el tratamiento del reumatismo”.

(*Notación sobre referencia en el original)

En 1971, John Vane, del Royal College of Surgeons of London, propuso una hipótesis para explicar la actividad antiinflamatoria de la aspirina⁴, porque desde finales de la década de 1960, estaba trabajando con un nuevo grupo de mediadores para la época, conocido como las prostaglandinas. “Muchos tipos de estímulos químicos o mecánicos causan su síntesis y liberación en diferentes partes del cuerpo. Curiosamente, uno o más de este grupo de mediadores derivados de lípidos causaron dolor, tumefacción y enrojecimiento. También contrajeron muchos tipos de músculo liso, incluido el del útero.

Además, aumentaron el flujo sanguíneo renal y redujeron la secreción de ácido gástrico. Estas fueron actividades todas con las que la aspirina interfirió de alguna manera. ¿Podría ser que la aspirina estaba bloqueando la biosíntesis de las prostaglandinas? Probé esta idea inmediatamente *in vitro*, utilizando una fuente de prostaglandina sintasa, el sobrenadante de un homogeneizado de células fragmentadas de pulmón de cobaya (5)*. Hubo una inhibición dependiente de la dosis de la formación de prostaglandinas por la aspirina, salicilato e indometacina, pero no por la morfina (6)*. Otros dos informes (7, 8)* de mi laboratorio en el mismo número de *Nature* prestaron apoyo a estos hallazgos. El descubrimiento de que todos y cada uno de los miembros de este gran grupo de fármacos químicamente diversos actúan al inhibir la enzima clave en la biosíntesis de prostaglandinas (que ahora llamamos ciclooxigenasa o COX) proporcionó una explicación unificadora de sus acciones terapéuticas y efectos secundarios compartidos (para las revisiones, consulte ref. 9-11)*. Esta teoría fue bien aceptada, aunque siempre existió el enigma de por qué los diferentes fármacos, en concentraciones terapéuticas, variaban ampliamente en la severidad de sus efectos secundarios. Algunas compañías encontraron nuevos compuestos que eran antiinflamatorios, pero se desarrollaron porque eran menos dañinos para el estómago, generalmente probados en ratas. “Meloxicam, nimesulide y etodolac, todos ahora reconocidos como inhibidores selectivos de la COX-2, fueron descubiertos de esta manera”.

(* Notación sobre referencia en el original)

El año 1.982 tres investigadores ganaron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina. Fueron Sune K. Bergström, Bengt I. Samuelsson y John R. Vane, por su trabajo sobre las prostaglandinas y sustancias relacionadas biológicamente activas. Sune Bergström purificó varias prostaglandinas y determinó su estructura química. También mostró que las prostaglandinas se forman a partir de ácidos grasos insaturados. Bengt Samuelsson aclaró el metabolismo del ácido araquidónico y la prostaglandina y explicó los procesos químicos involucrados en la formación y degradación de los diversos compuestos (endoperóxidos, tromboxanos y leucotrienos) en el sistema. John Vane descubrió la prostaciclina y aclaró sus efectos biológicos y su función.

Inflamación, mediadores y ciclooxigenasas

La inflamación es una reacción acompañada de los signos clínicos conocidos de eritema, edema, aumento de la temperatura y dolor. Estos signos clínicos se explican principalmente por la vasodilatación de las arteriolas y los esfínteres precapilares, que causan eritema y un aumento de la temperatura local (calor) y enrojecimiento. Asimismo, esta vasodilatación provoca un aumento de la permeabilidad capilar, lo que conduce a una exudación de plasma sanguíneo, fluidos y proteínas (edema). El estímulo doloroso o la lesión tisular liberan sustancias que estimulan las fibras sensoriales periféricas (dolor). Los mediadores de la respuesta inflamatoria son muy diversos y entre ellos podemos mencionar la bradicinina, las citocinas IL1, IL6, IL8, TNF- α , los eicosanoides (prostaglandinas, los leucotrienos LTB4 y LTD4, los trom-

boxanos), la histamina y la serotonina.

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos tendrá un papel importante en el mecanismo de acción de los antiinflamatorios y especialmente de los AINE.

El ácido araquidónico (AA) es el precursor más importante de los eicosanoides. Se acumula en las membranas de las células. Después de diversos estímulos, mediante la llamada “cascada de ácido araquidónico”, se origina un amplio espectro de compuestos biológicamente activos, entre los cuales podemos mencionar las prostaglandinas (aisladas de la próstata, de donde proviene su nombre), leucotrienos (originados en leucocitos y con 3 dobles enlaces en su estructura) y tromboxanos (originados en trombocitos o plaquetas). Las funciones y los efectos de estos eicosanoides son muy variados y dependen del tejido en el que actúan y de la vía metabólica que está incriminada. Las prostaglandinas tienen innumerables acciones en fisiología y su función es fundamentalmente protectora. Se les llama prostaglandinas “constitutivas”, porque son una parte normal de muchos tejidos. La formación de prostaglandinas está mediada por la ciclooxigenasa. La ciclooxigenasa 1 (COX 1) media la formación de prostaglandinas constitutivas producidas por diversos tejidos, incluyendo tejido gastrointestinal (GI), plaquetas, células endoteliales y células renales.

Las prostaglandinas generadas por COX1 están constantemente presentes y proporcionan una serie de efectos fisiológicos necesarios para el funcionamiento normal del organismo. Entre estos efectos podemos mencionar la protección de la mucosa GI, la hemostasia y la función renal (Tabla 1). Por otro lado, la ciclooxigenasa 2 (COX2) cataliza la formación de prostaglandinas inducibles. No están presentes de forma constitutiva, pero aparecen rápidamente después de la exposición de la célula a diversos agentes, incluidos los lipopolisacáridos o las citocinas proinflamatorias.

Tabla 1. Efectos fisiológicos de los eicosanoides

| Acción biológica | Eicosanoide responsable |
|---|-------------------------------|
| Protección de la mucosa gástrica | PGE2, PGI2 |
| Relajación del músculo liso vascular | PGE2, PGI2 |
| Aumento del flujo renal | PGE2, PGI2, PGF2a |
| Contracción del músculo liso vascular | TXA2, LTC4, LTD4, LTE4 |
| Promoción de la agregación plaquetaria | TXA2 |
| Inhibición de la agregación plaquetaria | PGI2 |
| Contracción del músculo liso bronquial | TXA2, LTC4, LTD4, LTE4, PGF2a |
| Relajación del músculo liso bronquial | PGE2, PGI2 |
| Contracción del músculo liso uterino | PGE2, PGF2a |
| Relajación del músculo liso uterino | PGI2 |
| Aumento de la permeabilidad vascular | LTB4, LTC4, LTD4 |

Leyenda: PG = prostaglandina; TX = tromboxano; LT = leucotrieno

Ambas ciclooxigenasas, COX1 y COX2 tienen afinidad similar por el ácido araquidónico, y son homólogas en un 90%, pero tienen una afinidad diferente por el sustrato y se encuentran en diferentes lugares dentro de la célula. También hay diferencias en los genes que codifican las dos enzimas. Ahora sabemos que los AINES bloquean el primer paso de la síntesis de prostaglandinas, uniéndose a la ciclooxigenasa

e inhibiendo su acción. Un problema que ocurrió cuando el uso de AINE se generalizó fue que, al inhibir la formación de prostaglandinas protectoras, se observaron efectos adversos muy importantes y frecuentes, principalmente (aunque no exclusivamente) en las áreas digestivas y renal⁵⁻⁸.

Si bien los AINES inhiben tanto la COX 1 como la COX2, el grado de inhibición varía para cada uno de ellos. La relación de inhibición de COX 2 / COX 1 describe la cantidad de fármaco necesaria para inhibir las dos isoformas de las ciclooxigenasas. Se sugiere como deseable un cociente de inhibición de COX2 / COX1 de menos de 1. Se pensó que la inhibición de COX2 era lo que se necesitaba para eliminar los molestos síntomas de la inflamación y que se podían obtener medicamentos que solo inhibían la COX2 y respetaban la COX1. Esa fue la motivación para obtener los llamados COX2-selectivos (COXIBS). Se pensó que esto eliminaría los efectos adversos resultantes de la inhibición de la ciclooxigenasa 1 y, con ello, la posibilidad de hemorragias digestivas y lesiones renales importantes, entre otras. El tiempo mostró que este objetivo no se cumplió⁹. Los efectos secundarios digestivos y renales disminuyeron solo parcialmente y se manifestaron otros efectos extremadamente preocupantes, derivados del desequilibrio entre los fenómenos plaquetarios trombóticos y agregantes en comparación con los fenómenos opuestos, antitrombótico y antiagregante, precisamente debido a esa inhibición selectiva de COX2. El aumento del riesgo cardiovascular (CV), que llevó a la interrupción del medicamento rofecoxib, determinó que el uso de este grupo de medicamentos estaba sujeto a estrictas advertencias, precauciones y contraindicaciones¹⁰⁻¹³.

Al descubrir progresivamente el mecanismo de acción de los AINES, se evidenció otro posible desencadenante de efectos secundarios, ahora relacionado con la producción de leucotrienos. No solo las ciclooxigenasas están involucradas en el metabolismo del ácido araquidónico (AA). También las lipoxigenasas pueden metabolizarlo, convirtiéndolo en mediadores inflamatorios. Entre ellos, la 5-lipoxigenasa es la más importante. La oxidación del ácido araquidónico por la 5-lipoxigenasa lo convierte en 5-hidroxiperoxiacetetenoico (5-HPETE), que se reduce a ácido 5-hidroxiacético (5-HETE). Éste sufre transformaciones sucesivas para dar lugar a diferentes leucotrienos de la serie 4 (LTA4, LTB4, LTC4, LTD4, LTE4). El número 4 indica la presencia de 4 dobles enlaces en total. Los leucotrienos son constrictores del músculo liso extremadamente potentes, como los que se encuentran en las vías respiratorias periféricas de los pulmones, que son muy sensibles, por lo que este tipo de sustancias pueden estar relacionadas con las dificultades respiratorias de los pacientes asmáticos. Los leucotrienos y otros productos de las lipoxigenasas se encuentran predominantemente en los pulmones, los leucocitos, las plaquetas y el hígado.

Una posible consecuencia del bloqueo de la ciclooxigenasa por los AINES es la desviación de AA hacia la vía de la lipoxigenasa y el aumento de la producción de leucotrienos. La hipersensibilidad a la aspirina (que implica sensibilidad cruzada con todos los AINES) está relacionada con esta desviación ya mencionada con la producción de mediadores in-

flamatorios. Por lo tanto, los AINES pueden producir efectos indeseables al aumentar la síntesis de leucotrienos¹⁴.

Efectos de los aines. Usos farmacológicos

Todos los medicamentos similares a la aspirina son antipiréticos, analgésicos y antiinflamatorios, pero existen importantes diferencias en sus actividades. Por ejemplo, el acetaminofén es antipirético y analgésico, pero solo tiene una débil actividad antiinflamatoria.

Cuando se usan como analgésicos, estos medicamentos generalmente son efectivos solo contra el dolor de intensidad baja o moderada, a diferencia de los opioides. Aunque sus efectos máximos son mucho más limitados que los de estos últimos, carecen de varios efectos no deseados que caracterizan a los opioides, como la depresión respiratoria, el estreñimiento y la adicción. El dolor postquirúrgico crónico o el dolor que surge de la inflamación se controlan muy bien con los AINES, pero generalmente no alivian el dolor que se origina en una víscera hueca, con la excepción de los derivados del ácido propiónico.

El uso de AINES es claramente creciente. Los factores que contribuyen a este aumento son la disponibilidad de preparados de venta libre y el envejecimiento de la población con un aumento concomitante de la osteoartritis y otras afecciones inflamatorias.

Como antipiréticos, los medicamentos similares a la aspirina reducen la temperatura corporal elevada. Aunque todos estos medicamentos son antipiréticos y analgésicos, algunos no son adecuados para el uso rutinario o prolongado debido a su toxicidad, como ejemplo tenemos fenilbutazona, piroxicam e indometacina. Recientemente, se ha generado una llamada de advertencia sobre el uso de ibuprofeno como antipirético en niños. Estos fármacos encuentran su principal aplicación clínica como agentes antiinflamatorios en el tratamiento de trastornos musculoesqueléticos como la artritis reumatoide, la osteoartritis y la espondilitis anquilosante. En general, solo proporcionan alivio sintomático del dolor y la inflamación asociados con la enfermedad, pero no detienen la progresión de la agresión patológica a los tejidos durante los episodios graves.

Además de compartir muchas actividades terapéuticas, los medicamentos similares a la aspirina tienen varios efectos indeseables en común. El más frecuente es la propensión a inducir alteraciones ulcerativas gástricas e intestinales, que pueden causar anemia, como resultado de la pérdida de sangre. Estos fármacos muestran una variabilidad considerable en su tendencia a producir estas erosiones y úlceras. La irritación local producida por la administración oral puede ser directamente responsable del daño, aunque esto también se puede observar cuando el fármaco se administra por vía parenteral o tópica, correlacionado con la inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas gástricas protectoras, especialmente PGE y PGI₂.

Otros efectos secundarios de estos medicamentos que pueden depender del bloqueo de la síntesis de prostaglandinas

endógenas incluyen alteraciones en la formación de plaquetas, prolongación del embarazo o parto espontáneo y cambios en la función renal.

La función de las plaquetas parece estar alterada porque estos medicamentos previenen la formación de tromboxano A₂ (TBXA₂) por las plaquetas, que es un poderoso agente agregante. Esta acción es responsable de la tendencia de estos fármacos a aumentar el tiempo de sangrado. Como ya se mencionó, la aspirina en dosis bajas es un inhibidor particularmente eficaz de la función plaquetaria, este "efecto colateral" se ha explotado en el tratamiento profiláctico de los trastornos tromboembólicos.

Al seleccionar los AINES adecuados para el tratamiento de un paciente en particular, se debe tener en cuenta su historial clínico, incluidos los factores de riesgo gastrointestinales y cardiovasculares².

Lugar único de Meloxicam en el grupo de aines

Meloxicam es un AINE del grupo de oxicamos con una actividad inhibitoria preferencial (aunque no selectiva) COX-2⁹. Varios estudios han confirmado la alta afinidad del meloxicam por la COX-2, razón por la cual se considera un AINE COX-2 preferencial. Ha sido aprobado en más de 80 países para el tratamiento de la osteoartritis, la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante. Su perfil farmacocinético sugiere una buena biodisponibilidad con dosis una vez al día. Las concentraciones en estado estable después de la administración de 7,5 y 15 mg / día se alcanzan después de 3 a 5 días, con una vida media de eliminación de 20 horas. El meloxicam se une ampliamente a las proteínas séricas (99%) y se metaboliza en el hígado.

La eficacia y la tolerabilidad de meloxicam en el tratamiento del dolor y la inflamación asociada con trastornos reumáticos y musculoesqueléticos se ha evaluado en numerosos estudios¹³⁻¹⁷, en los que se ha demostrado que es al menos tan eficaz como los AINES no selectivos, con un perfil similar o mejor de tolerabilidad gastrointestinal, y sin los riesgos CV demostrados por los COXIBS. Por lo tanto, creemos que el meloxicam puede demostrar las ventajas de un inhibidor COX-1 no selectivo sin la toxicidad GI evidente de estos últimos, y también la ventaja de los COXIBS por su mejor tolerancia GI, sin la desventaja de aumentar el riesgo CV.

En el estudio MELISSA¹⁵, a 4.635 pacientes se les asignó al azar, en condiciones de doble ciego, para recibir meloxicam 7,5 mg/día y 4.688 se asignaron a diclofenac 100 mg/ día. La tolerabilidad de ambos fármacos se comparó durante un período de 28 días. El meloxicam se asoció con significativamente menos eventos adversos GI en comparación con el diclofenac (13% versus 19%, p<0,001). En particular, el meloxicam fue significativamente mejor tolerado en términos de dispepsia, náuseas y vómitos, dolor abdominal y diarrea. Asimismo, menos pacientes en tratamiento con meloxicam requirieron hospitalización (3 pacientes en meloxicam tuvieron 5 días de hospitalización por eventos adversos GI frente a 10 pacientes en diclofenac, que tuvieron un total de 121 días de estancia hospitalaria debido a eventos GI adversos) y 3,02%

de los pacientes en el grupo de meloxicam vs. 6,14% en el grupo de diclofenac fue retirado del estudio debido a eventos adversos GI ($p < 0.001$). Ambos tratamientos redujeron el dolor a los movimientos activos de las articulaciones afectadas por la osteoartritis (OA) y el dolor en reposo, aunque el diclofenac fue más efectivo. En este estudio podemos ver la gran diferencia en la duración de la estancia en el hospital debido a los eventos adversos gastrointestinales relacionados con el tratamiento (5 días frente a 121 días).

En SELECT¹⁶, otro gran estudio aleatorio que duró 28 días, se comparó la tolerabilidad y la eficacia de meloxicam 7,5 mg/día ($n=4.320$) versus piroxicam 20 mg/día ($n=4.336$). Los resultados fueron similares a los encontrados en MELISSA, con una menor proporción de pacientes que experimentaron eventos adversos GI en meloxicam (10,3 vs 15,4%, $p < 0.001$) o que suspendieron 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 general del médico y el paciente acerca de la condición artrítica del paciente fue similar para ambos medicamentos.

En un estudio doble ciego¹⁷, Yocum et al evaluaron a 774 pacientes con OA confirmada de rodilla o cadera y exacerbación aguda de sus síntomas que fueron asignados aleatoriamente y tratados con dosis diarias orales de meloxicam (3,75, 7,5 o 15 mg/d), diclofenac (100 mg/ día: 50 mg dos veces al día) o placebo. El tratamiento se continuó durante 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 el diclofenac, pero mayor que para el placebo. Sin embargo, la incidencia de eventos GI adversos y la tasa de abandono debido a tales eventos fue la misma para el meloxicam y el placebo y menor que para el diclofenac. El meloxicam a 7,5 y 15 mg/ día y el diclofenac fueron significativamente más efectivos que el placebo en todos los puntos de la evaluación final. La eficacia de meloxicam fue evidente después de 2 semanas de tratamiento, mejoró cuando se incrementó la dosis y se mantuvo hasta el final del estudio. Los autores concluyen que el meloxicam es un medicamento seguro y eficaz para el tratamiento sintomático de la OA. Los datos respaldan 7,5 a 15 mg de meloxicam una vez al día para tratar el dolor y la rigidez articular de la OA, con una tolerabilidad GI similar a la del placebo.

En un estudio realizado en Turquía¹⁸, se incluyeron 3.755 pacientes con osteoartritis bajo tratamiento con AINE. Los fármacos más utilizados en el momento de la investigación fueron diclofenac, meloxicam, naproxeno, celecoxib y rofecoxib. Los inhibidores selectivos y específicos de la COX-2 tuvieron una incidencia significativamente menor de malestar dispeptico en comparación con los AINES no selectivos, mientras que no hubo una diferencia importante en la medición de la eficacia.

La eficacia y seguridad de meloxicam también se ha evaluado en niños con artritis idiopática juvenil (AIJ)¹⁹. Este estudio incluyó a 232 niños (2-16 años) con AIJ para recibir meloxicam en suspensión (2 dosis evaluadas: 0,125 mg/kg o 0,25 mg/kg una vez al día) o naproxeno 10 mg/kg en 2 dosis

diarias durante 12 meses. De los 232 pacientes inscritos, 225 recibieron tratamiento y 182 pacientes completaron el período de tratamiento de 12 meses. La seguridad y la eficacia de meloxicam en suspensión oral fueron comparables a la seguridad y eficacia de la suspensión oral de naproxeno en el tratamiento de la AIJ. La administración de meloxicam una vez al día puede representar una ventaja en el tratamiento de la AIJ.

Otro aspecto extremadamente importante es el relacionado con la intolerancia (manifestada por reacciones alérgicas) demostrado a los AINES. De hecho, los pacientes con hipersensibilidad cutánea o respiratoria a la aspirina presentan reacciones cruzadas con todos los AINES^{14,20}. Estudios anteriores han demostrado que los COXIBS son una alternativa eficaz en pacientes con intolerancia a los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos. Pero se debe tener precaución al utilizar COXIBS en pacientes con riesgo CV²¹. En la práctica clínica, es 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, España²², se investigó la tolerancia al meloxicam en pacientes con intolerancia a los AINES. Entre enero de 2005 y febrero de 2006, 108 pacientes (64% mujeres, edad media: 45,81 años) intolerantes a los AINES se expusieron a dosis crecientes de meloxicam. La prueba (intolerancia) se consideró positiva si aparecían urticaria, eritema y/ o angioedema. Meloxicam fue tolerado en 103/108 de los pacientes (95,37%) y 5/108 (4,62%) presentaron una reacción adversa (urticaria). Los autores concluyen que el meloxicam puede ser una buena opción para los pacientes con intolerancia a los AINES: es más seguro y más fácil de usar que el celecoxib o el etoricoxib, que tienen restricciones en su uso, contraindicado en pacientes con riesgo CV.

En otro estudio similar²³ en el Servicio de Alergias del Hospital Clínico de San Carlos, Madrid, España, se estudiaron 38 pacientes con intolerancia a los AINES de septiembre de 2.004 a junio de 2.005. El diagnóstico de la intolerancia a los AINES se realizó mediante una provocación oral controlada simple ciego (ácido acetilsalicílico) con placebo (POSCCP). En los pacientes del estudio, el POSCCP se realizó con celecoxib hasta una dosis acumulativa de 400 mg y meloxicam hasta una dosis acumulada de 15 mg. Solo hubo una reacción generalizada de urticaria con celecoxib a la dosis acumulada de 400 mg; este paciente había tolerado previamente una dosis de 200 mg. Con respecto al meloxicam, los autores encontraron una tolerancia del 100%, incluido el paciente que presentó una reacción al celecoxib.

Además de todo lo anterior, se está investigando el posible papel del meloxicam como cardioprotector en pacientes con síndrome coronario agudo^{24, 25}. Los autores sugieren que el efecto beneficioso del meloxicam en estos pacientes posiblemente se explica por una reducción en la inflamación vascular. En estos estudios el meloxicam fue bien tolerado.

En un estudio piloto publicado en 2.002²⁴ abierto, aleatorio, prospectivo, simple ciego, los pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST fueron asigna-

dos aleatoriamente para recibir tratamiento con aspirina y heparina (n=60) o aspirina, heparina y meloxicam (n=60) durante su estancia en la unidad de cuidados coronarios. Luego los pacientes recibieron aspirina o aspirina + meloxicam durante 30 días. Durante la estancia en la unidad de atención coronaria, la variable primaria de resultado de angina recurrente, infarto de miocardio o muerte fue significativamente menor en el grupo de meloxicam (15,0% versus 38,3%, P=0,007). La variable secundaria (procedimientos de revascularización coronaria, infarto de 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 primarios y secundarios se mantuvieron significativamente más bajos en el grupo de meloxicam. No se observaron complicaciones asociadas con el tratamiento con meloxicam. Los autores concluyen que el meloxicam, asociado con la aspirina y la heparina, mostró reducciones significativas en los resultados adversos en pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación del ST. El Dr. Altman, uno de los autores, postula en un estudio posterior en 2.008²⁵ que la disminución de la inflamación en la pared vascular por la acción del meloxicam podría conducir a la reducción de los eventos aterotrombóticos. Meloxicam redujo los eventos coronarios (infarto al miocardio + maniobras de revascularización del miocardio + muerte) durante el período hospitalario y a los 90 días de seguimiento.

Existe evidencia de un componente inflamatorio en la patología de la rotura de atheroma en eventos coronarios agudos. Los estudios anteriores de medicamentos antiinflamatorios no han demostrado una reducción de las complicaciones tromboticas después de un episodio coronario agudo. Sin embargo, existen argumentos fisiopatológicos y hallazgos clínicos que sugieren que sería aconsejable incluir medicamentos antiinflamatorios, especialmente aquellos que inhiben preferentemente la COX-2, en el arsenal terapéutico de esta patología. Se necesitan más ensayos para confirmar su efecto preventivo.

El meloxicam no afecta el efecto antiplaquetario de la aspirina en voluntarios sanos de ambos sexos²⁶. Este estudio determinó si el meloxicam, un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa (COX) -2, interfiere con el efecto antiplaquetario de la aspirina utilizando la agregación plaquetaria y los puntos finales de tromboxano (Tx) B (2) en voluntarios sanos. Ocho voluntarios masculinos y 8 femeninos participaron en este ensayo abierto, aleatorio, de dos tratamientos, de doble vía, cruzado. El tratamiento 1 fue meloxicam (15 mg una vez al día) durante 4 días, y luego aspirina (100 mg una vez al día) durante 7 días adicionales. Se tomaron muestras de sangre a las 2, 6 y 24 horas después de la última dosis. El tratamiento 2 consistió en solo aspirina (100 mg/ día) durante 2 días. Las muestras se tomaron en los mismos puntos de tiempo. Cada sujeto recibió ambos tratamientos con un lavado de 2 semanas entre los períodos de tratamiento. Los tratamientos fueron seguros y bien tolerados. El tratamiento inicial de 4 días con meloxicam no tuvo ningún efecto sobre la agregación plaquetaria, pero redujo el TxB (2) sérico en un 64% +/- 19%. La adición de aspirina (100 mg/ día) durante 7 días dio como resultado una inhibición completa de la agregación y

TxB (2) durante 24 horas. El tratamiento de dos días con solo 100 mg de aspirina también produjo una inhibición completa de la agregación plaquetaria y TxB (2). Estos resultados indican que el meloxicam no afecta la capacidad de la aspirina para inhibir la COX-1 en las plaquetas, lo que permite que la aspirina impida efectivamente la agregación de plaquetas y reduzca los niveles de TxB (2), y que el meloxicam es selectivo para la COX-2. Los autores consideran que existe suficiente evidencia fisiopatológica y una base clínica para continuar investigando las posibilidades terapéuticas de los AINES que preferentemente inhiben la COX-2 en los síndromes coronarios agudos. Su uso en enfermedades coronarias crónicas es otra posibilidad a explorar.

Sobre la base de todos los estudios mencionados, se ha demostrado que el tratamiento con meloxicam está asociado con una menor incidencia de eventos adversos GI que otros AINES de uso común, y su efectividad es comparable. Además, su buena tolerancia CV, que lo ha llevado a considerar que tiene un potencial cardioprotector, permite colocarlo en una posición ventajosa para el tratamiento de pacientes con múltiples riesgos, ancianos o niños. Incluso en pacientes intolerantes a los AINES, ha demostrado ser una excelente opción terapéutica. Sin embargo, a pesar de tener una mejor tolerabilidad GI, incluso el meloxicam puede aumentar el riesgo GI de estas afecciones en pacientes predispuestos a úlceras o cuya tolerancia digestiva es baja. Estudios posteriores revelaron que los efectos cardiovasculares adversos se basan en el mecanismo (es decir, resultan de la inhibición de la COX-2) y que son especialmente relevantes para personas con factores preexistentes de riesgo de enfermedad arterial coronaria²⁷.

Además de los efectos mencionados anteriormente, se han observado diferentes acciones de meloxicam en tejidos tumorales, lo que abre un nuevo campo de investigación. Solo por mencionar algunos, el papel de meloxicam se está estudiando como un antagonista de la migración e invasión de células de carcinoma mamario en perros²⁸ y células de carcinoma hepatocelular humano²⁹. Asimismo, se investiga como agente protector contra los efectos de la radioterapia en ratas³⁰.

COX-2 es un jugador importante en la inflamación y el cáncer. La inflamación es un contribuyente importante al desarrollo del cáncer, y los inhibidores de la COX, ya sean selectivos para la COX-2 o no, exhiben actividad quimiopreventiva en modelos animales y pacientes. Celecoxib, rofecoxib y sulindac mostraron reducciones impresionantes en la recurrencia de pólipos, pero también causaron efectos secundarios cardiovasculares en los ensayos de prevención clínica colorrectal²⁷.

La COX 2, una forma inducible de la COX, se ha asociado con carcinogénesis, proliferación celular, resistencia a la apoptosis, invasión de tejido tumoral, inmunosupresión y angiogénesis (4, 5)*. Los autores comentan varios estudios previos que sugirieron una asociación entre la expresión de la COX 2 y la progresión de varios tipos de cáncer, la facilidad de invasión y motilidad tumoral en humanos y caninos.

*(Notaciones en el original)

Dado que la COX 2 desempeña un papel en la progresión del tumor, existe evidencia considerable de que los AINES pueden desempeñar un papel en la inhibición de este proceso. La actividad preferencial de meloxicam contra la COX 2 la convierte en una opción terapéutica atractiva en comparación con los AINE no selectivos, ya que puede reducir los efectos secundarios.

El objetivo del estudio²⁷ fue analizar los posibles efectos antiproliferativos y anti invasión de meloxicam en células de carcinoma de mama canina CF41.Mg. En este estudio, la exposición al meloxicam redujo la expresión total de la catenina β mientras aumentaba su fosforilación. Por lo tanto, se puede sugerir que el efecto anti invasivo de meloxicam en las células CF41.Mg está asociado con una mayor degradación de la catenina β .

La recurrencia y la metástasis son las dos causas principales de mal pronóstico en pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC). La clusterina secretada (sCLU) es una chaperona inducida por el estrés que se sobre-expresa en HCC. Sin embargo, los mecanismos moleculares precisos de sCLU en la invasión y migración de HCC son en gran parte desconocidos. En el presente estudio, encontramos que el efecto inhibitorio de meloxicam en células HCC se realizó a través de down-regulation de la expresión de sCLU. Estos resultados sugieren que la selección de sCLU puede ser una nueva estrategia terapéutica contra la invasión y la migración en el CHC²⁹.

Otra vía de investigación novedosa se basa en que la radiación ionizante utilizada en la radioterapia induce mediadores de la inflamación en tejidos normales, especialmente mediante la activación de la ciclooxigenasa 2 (Cox-2), lo que justifica la investigación de los AINES como agentes protectores de la radiación. En ratas irradiadas, el meloxicam tuvo un efecto positivo en la separación trabecular en la cicatrización de las cavidades alveolares y en la resistencia ósea³⁰.

Conclusiones

Aunque no es exhaustiva, esta revisión nos permite identificar muchos aspectos que nos guían para señalar que el meloxicam tiene un equilibrio favorable en términos de su eficacia y tolerancia en el grupo de los AINES.

Consideramos que el meloxicam es un agente antiinflamatorio no esteroideo que ha demostrado características ventajosas del grupo, con una toxicidad menos manifiesta y una eficacia comparable a la de los AINES más utilizados. Al mismo tiempo, demuestra tener posibilidades de investigación muy favorables, que deben estudiarse con más detalle.

Referencias

1. American College of Rheumatology Ad Hoc Group on Use of Selective and Non-Selective Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *Arthritis & Rheumatism* 2008; 59(8):1058-1073
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. Vane J. R. The fight against rheumatism: From willow bark to COX-1 sparing drugs. *Journal of Physiology and Pharmacology* 2000; 51,4:573-586
4. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature (New Biol)*, 231 (1971), pp. 232-35
5. Noble L., A. Lesión gastrointestinal por AINE/ COXIB y su tratamiento. [Gastrointestinal injury by NSAID / COXIB and its treatment] *Rev. Gastroenterol. Mex.* 2010; 75(1):22-25
6. Batlouini M Antiinflamatorios No Esteroides: Efectos Cardiovasculares, Cerebrovasculares y Renales [Non-steroidal Anti-inflammatories: Cardiovascular, Cerebrovascular and Kidney Effects] *Arq Bras Cardiol* 2010; 94(4):538-546
7. 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
8. Marcén B., Sostres C., Lanás Á. AINE y riesgo digestivo [NSAIDs and digestive risk] *Aten Primaria* 2016; 48 (2): 73-76
9. Donnelly MT and Hawkey CJ. Review article: Cox-II inhibitors: a new generation of safer NSAIDs? *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11:227-236
10. 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
11. 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
12. 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.
13. Storino-F. M.A., Rojano Rada J., Delgado Bracho J. G. AINES y riesgo cardiovascular. Desmitificación de los COX2 [NSAIDs and cardiovascular risk. Demystification of COX2]. *Avances Cardiol* 2015; 35(1):42-49
14. Hermans MAW, Otten R, Karim AF, van Maaren MS. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity: not always an allergy! *The Netherlands Journal of Medicine* 2018; 76 (2): 52-59
15. 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
16. 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

17. Yocum D., Fleischmann R., Dalgin P., Caldwell J., Hall D., Roszko P. The Meloxicam Osteoarthritis Investigators. 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
18. Yılmaz 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
19. 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
20. Cardona R., Ramírez R. H., Reina Z., Escobar M. F., Morales E. Alergia e intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos: desensibilización exitosa en tres casos y revisión de la literatura [Allergy and intolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs: successful desensitization in three cases and review of the literature]. *Biomédica* 2009; 29: 181-90.
21. Katz J. COX-2 Inhibition: What We Learned – A Controversial Update on Safety Data. *Pain Medicine* 2013; 14: S29-S34
22. 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
23. 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 [Tolerance to celecoxib and meloxicam in patients with intolerance to non-steroidal analgesics]. *An. Med. Interna (Madrid)* 2008; 25 (4): 163-167
24. Altman R, Luciardi HL, 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
25. Altman R, Scazzioti A. Papel de los antiinflamatorios en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos. De la atero-inflamación a la aterosclerosis [Role of anti-inflammatories in the treatment of acute coronary syndromes. From athero-inflammation to atherosclerosis]. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56 (1): 9-15
26. Van Ryn J, Kink-Eiband M, Kuritsch I, Feifel U, Hanft G, Wallenstein G, Trummelitz G, Pairet M. Meloxicam does not affect the antiplatelet effect of aspirin in healthy male and female volunteers. *J Clin Pharmacol* 2004; 44 (7): 777-84
27. Marnett LJ. Mechanisms of Cyclooxygenase-2 Inhibition and Cardiovascular Side Effects—The Plot Thickens *Cancer Prev Res* 2009; 2(4): 288-90
28. Iturriaga MP, Paredes R, Arias JI, Torres C. Meloxicam decreases the migration and invasion of CF41.Mg canine mammary carcinoma cells. *Oncology Letters* 2017; 14: 2198-2206
29. Zhong Jingtao, Yu Xiaoming, Dong Xiaofeng, Lu Hong, Zhou Wuyuan, Li Lei, Li Zhongchao, Sun Pengfei, Shi Xuetao. Therapeutic role of meloxicam targeting secretory clusterin mediated invasion in hepatocellular carcinoma cells. *Oncology Letters* 2018; 15: 7191-9
30. Yamasaki MC, Nejaim Y, Roque-Torres GD, Queiroz Freitas D. Meloxicam as a Radiation-Protective Agent on Mandibles of Irradiated Rats *Brazilian Dental Journal* (2017) 28(2): 249-255 ISSN 0103-6440 <http://dx.doi.org/10.1590/0103-6440201701271>

Indices y Bases de Datos:

AVFT está incluida en las bases de datos de publicaciones científicas en salud:

OPEN JOURNAL SYSTEMS

REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

SCOPUS de Excerpta Medica

GOOGLE SCHOLAR

Scielo

BIREME (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud)

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

Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias (Universidad Nacional Autónoma de México)

LIVECS (Literatura Venezolana de 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)

SABER - UCV

EBSCO Publishing

PROQUEST

www.revhipertension.com

www.revdidiabetes.com

www.revsindrome.com

www.revistaavft.com