

También en este número:

Riesgo de agranulocitosis y anemia aplásica por ticlopidina

pág. 8

Meloxicam: implicaciones clínicas de la inhibición selectiva de la ciclooxigenasa

El meloxicam es un nuevo antiinflamatorio no esteroide (AINE) de comercialización reciente, que se promueve fuertemente con el argumento de que inhibe de manera selectiva la ciclooxigenasa 2 (COX-2). En 1971 se descubrió que los AINE inhiben la ciclooxigenasa, enzima que interviene en la síntesis de las prostaglandinas.¹ Posteriormente se comprobó que los efectos indeseados más frecuentes de los AINE, como la toxicidad gastrointestinal y la retención de sodio y agua, también se debían —al menos en parte— a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el estómago o en la medula renal, respectivamente. Más recientemente se han identificado dos isoenzimas de la ciclooxigenasa. La COX-1 («constitutiva»), sería responsable de la síntesis de prostaglandinas con «funciones domésticas»: citoprotección de la mucosa gástrica, homeostasia en la medula renal, etc. La COX-2 («inducida») se puede identificar en diversos tejidos cuando se desencadena un proceso inflamatorio.²⁻⁴ La COX-2 también parece ser una enzima constitutiva en el sistema nervioso central. Estos hallazgos han conducido a formular la hipótesis según la cual los efectos antiinflamatorios se podrían explicar por la inhibición de la COX-2 y algunos de los efectos indeseados (como los gastrointestinales y los renales), por la inhibición de la COX-1.

Siguiendo este razonamiento, el antiinflamatorio «ideal» sería el que inhiba de manera selectiva la COX-2, sin inhibir la COX-1. Con esta selectividad se conseguiría el efecto antiinflamatorio sin los efectos indeseados derivados de la inhibición de

la ciclooxigenasa constitutiva, que tienen un peso importante en la evaluación del riesgo de los AINE convencionales. Recientemente se han presentado nuevos AINE con acción relativamente selectiva sobre la COX-2. Hasta ahora disponíamos de la nabumetona (véase *Butlletí Groc* 1995;8:9-12). En otros países hay otros más o menos selectivos ya comercializados (como el etodolac y la nimesulida), o en fases avanzadas de desarrollo.⁵ Cuando se escribe este *Butlletí* se está comenzando a promover también la nimesulida entre nosotros.

Inhibición selectiva, pero no exclusiva

El grado de selectividad por la COX-2 se puede medir en modelos experimentales. Para cada AINE se puede definir una razón entre la concentración necesaria para inhibir la COX-2 en un 50% (CI_{50}) y la necesaria para inhibir la COX-1 en un 50%.⁶ En diversos estudios *in vitro* se ha observado que el meloxicam inhibe de manera más selectiva la COX-2 que otros antiinflamatorios como el piroxicam, la indometacina o el flurbiprofeno.⁶ Pero no se sabe si estas diferencias, de hasta tres órdenes de magnitud, obtenidas en estudios experimentales, se traducen en un menor riesgo de efectos indeseados gastrointestinales o renales. Además, hay que tener en cuenta que los datos disponibles hacen referencia a la relación entre la CI_{50} de la COX-2 y la CI_{50} de la COX-1, pero no se sabe si esta relación se mantiene con concentraciones

inhibitorias de COX-2 superiores, que posiblemente son las que hay que alcanzar en clínica.⁷

Por otro lado, a pesar de que el meloxicam es un inhibidor selectivo de la COX-2, inhibe también la COX-1 aunque, posiblemente, con menor intensidad que los antiinflamatorios convencionales.

Determinantes de la toxicidad de los AINE

El descubrimiento de las isoenzimas COX-1 y COX-2, y de la diferente selectividad de cada AINE en su inhibición, puede haber sido un paso muy útil para llegar a obtener nuevos AINE con una relación beneficio/riesgo más favorable. Sin embargo, la selectividad COX-2/COX-1 no es el único determinante de la toxicidad gastrointestinal de cada AINE. En la tabla 1 se puede apreciar que, con los AINE más ampliamente utilizados hasta ahora, no existe correlación clara entre la relación COX-2/COX-1 y el riesgo de hemorragia gastrointestinal. Esta discordancia se podría deber a otros factores, como la dosis y la semivida biológica (t1/2), que contribuirían a determinar la toxicidad de cada AINE.

Se sabe que el riesgo de hemorragia gastrointestinal, por ejemplo, guarda relación con la dosis de cada AINE, pero hay muy poca información sobre cuáles son las dosis equivalentes de los antiinflamatorios. El hecho de que algunos AINE se asocien a un riesgo más elevado de hemorragia se debería sobre todo a que se dan a dosis comparativamente más altas que las de otros «menos tóxicos».

El t1/2 también guarda relación con el riesgo de hemorragia gastrointestinal, porque el efecto

inhibidor de la síntesis de prostaglandinas es reversible y, en consecuencia, cuanto más prolongada sea la permanencia del fármaco en el organismo, más desprotegida estará la mucosa gastroduodenal. En la tabla 1 se puede apreciar como el ibuprofeno, con un t1/2 de 2 h, se asocia a un riesgo mucho menor de hemorragia que el piroxicam (t1/2 de unas 50 horas), que es un inhibidor más débil de la síntesis de prostaglandinas de la mucosa gástrica.⁷ En este sentido hay que decir que el t1/2 del meloxicam es de unas 20 h.¹¹

Eficacia y seguridad del meloxicam en los ensayos clínicos

En sendos ensayos clínicos sobre el tratamiento de la osteoartritis, el meloxicam ha mostrado una eficacia similar a la de diclofenac o piroxicam, sin que se registraran diferencias significativas en la incidencia de reacciones adversas gastrointestinales.^{12,13}

En el tratamiento de la artritis reumatoide se han realizado dos ensayos clínicos comparativos entre meloxicam y otros AINE. En el primero se comparó un grupo tratado con 7,5 mg al día de meloxicam (199 pacientes) con otro tratado con 750 mg al día de naproxeno (180 pacientes), durante 6 meses. La eficacia fue similar con ambos fármacos, pero en el grupo tratado con naproxeno se registró una incidencia más alta de reacciones adversas gastrointestinales, de niveles excesivamente bajos de hemoglobina y de aumentos de la urea y creatinina séricas. Sin embargo, el número de pacientes que tuvieron que retirarse del ensayo por falta de eficacia fue superior en el grupo tratado con meloxicam.¹⁴ En otro ensayo, en el que se compararon 141 pacientes tratados con

Tabla 1. Razón de los valores de la CI₅₀ para la COX-2 y la CI₅₀ para la COX-1 en distintos cultivos de células *in vitro*, comparada con el riesgo de hemorragia digestiva alta para diversos antiinflamatorios no esteroides.⁸⁻¹⁰

Fármaco	Relación COX-2/COX-1 en modelos <i>in vitro</i>		riesgo ^a observado en estudios de casos y controles	
			Cataluña	Reino Unido
ácido acetilsalicílico	--	--	7,2 (5,4 - 9,6)	--
diclofenac	2,2	1,6	7,9 (4,3 -14,6)	4,2 (2,6 - 6,8)
ibuprofeno	--	0,6	--	2,0 (1,4 - 2,8)
indometacina	107	14,7	4,9 (2,0 -12,2)	11,3 (6,3-20,3)
naproxeno	--	3,3	6,5 (2,2 -19,6)	9,1 (5,5-15,1)
paracetamol	--	--	1,5 (0,8 - 2,5)	--
piroxicam	33	--	19,1 (8,2 -44,3)	13,7 (7,1-26,3)
meloxicam	0,33	--	--	--

^a Expresado como OR (e intervalos de confianza al 95%). Un OR=7 significaría que tomar este fármaco multiplica el riesgo de hemorragia digestiva alta por 7

meloxicam (15 mg al día) con 135 tratados con piroxicam (20 mg al día), no se registraron diferencias de eficacia ni de seguridad.⁸ Es difícilmente explicable que en uno de los ensayos en pacientes con osteoartritis se utilizara una dosis de meloxicam del doble de la ensayada en los pacientes con artritis reumatoide, cuando, teóricamente, sería necesaria una dosis más alta en las enfermedades inflamatorias.

Hasta ahora el número de enfermos tratados con meloxicam en todo el mundo es bajo. Por ello será necesario acumular experiencia para determinar su perfil de seguridad.

Notificaciones recibidas a través de la tarjeta amarilla

Durante los tres primeros meses de comercialización del meloxicam, en Cataluña se han notificado ocho sospechas de efectos indeseados. Cinco notificaciones describen reacciones leves: edema facial (dos), edema labial, cefalea y erupción cutánea. Otra describe el caso de una mujer de 88 años sin antecedentes psiquiátricos ni neurológicos que presentó alucinaciones visuales; otra el de una mujer de 69 años, también sin patología neurológica ni vestibular, que presentó inestabilidad en la marcha y lateralidad. La octava describe el caso de un hombre de 71 años sin antecedentes, que presentó un vómito hemático. Todos los enfermos se recuperaron al retirar el fármaco.

Dada la limitada experiencia de uso de este fármaco, se desconocen los posibles efectos derivados de una hipotética inhibición más potente de la COX-2. Algunos estudios sugieren que la COX-2 podría ser constitutiva en el cerebro y participar en el funcionamiento neuronal.¹⁵ También se ha apuntado que esta enzima intervendría en la síntesis de prostaglandinas que participan en la homeostasia renal, de la vesícula seminal y del útero.⁸

Conclusiones

El meloxicam es un antiinflamatorio no esteroide que, en modelos experimentales, ha mostrado una actividad inhibidora de la COX-2 más selectiva que otros AINE. Teóricamente este hecho se podría traducir en un patrón diferente de efectos indeseados. Sin embargo, hay que tener en cuenta tres tipos de consideraciones. En primer lugar, el meloxicam inhibe también la COX-1, aunque en un grado probablemente inferior al de otros AINE, y desconocemos la relación entre los datos derivados de modelos *in vitro* y los efectos clínicos en compara-

ción con otros AINE. En segundo lugar, aún se desconocen los posibles efectos derivados de la inhibición de la COX-2 en territorios como el cerebro o el riñón. En tercer lugar, el grado de inhibición de la síntesis de prostaglandinas gástricas no sería el único factor que determina los efectos indeseados gastrointestinales, de manera que la potencia relativa (dosis comparable) y la semivida de eliminación del AINE serían también determinantes importantes.

Con los datos disponibles no se puede afirmar que el meloxicam produzca menos efectos tóxicos —gastrointestinales o de otro tipo— que los demás AINE. Mientras no haya más datos, al prescribir el meloxicam habría que tener en cuenta estas limitaciones. La notificación de cualquier sospecha de efecto indeseado asociado a su uso permitirá conocer con mayor precisión su perfil de seguridad y su lugar en terapéutica.

Cuando se piensa en prescribir un antiinflamatorio, hay cuatro medidas que pueden ahorrar muchos riesgos y costes: (1) reducir la prescripción de AINE, en favor de paracetamol, con el que se pueden obtener efectos terapéuticos equivalentes a cambio de una menor incidencia de reacciones adversas; (2) reducir tanto como sea posible la dosis del AINE; (3) seleccionar el AINE menos tóxico (ibuprofeno) y (4) reservar la profilaxis con antiulcerosos para los grupos que más se puedan beneficiar (como los que presentan antecedentes de hemorragia gastrointestinal o de úlcera gástrica o duodenal e insuficiencia cardíaca).

Bibliografía

1. Vane JR. *Nature New Biol* 1971;231:232-5.
2. Vane JR. *Br J Rheumatol* 1996;35(suppl 1):1-3.
3. Vane JR, Botting RM. En: *Improved non-steroid anti-inflammatory drugs. COX-2 enzyme inhibitors*, dir por J Vane, J Botting y R Botting. Lancaster: Kluwer, 1996:1-29.
4. Fries JF. *Scand J Rheumatol* 1996;25(suppl 102):1.
5. Hayllar J, Bjarnason I. *Lancet* 1995;346:521-2.
6. Vane JR, Botting RM. *Scand J Rheumatol* 1996;25(suppl 102):9-21.
7. Bennett A, Tavares IA. *Lancet* 1995;346:1105.
8. Richardson Ch, Emery P. *Drug Safety* 1996;4:249-60.
9. Laporte JR, Carné X, Vidal X, Moreno V, Juan J. *Lancet* 1991;337:85-9.
10. Langman MJS, Weil J, Wainwright P, et al. *Lancet* 1994;343:1075-8.

11. Noble S, Balfour JA. *Drugs* 1996;51:424-30.
12. Hosie J, Distel M, Bluhmki E. *Br J Rheumatol* 1996;35(suppl 1):39-43.
13. Linden B, Distel M, Bluhmki E. *Br J Rheumatol* 1996;35(suppl 1):35-8.
14. Wojtulewski JA, Schattenkirchner M, Barceló P, et al. *Br J Rheumatol* 1996;35(suppl 1):22-8.
15. Emery P. En: *Improved non-steroid anti-inflammatory drugs. COX-2 enzyme inhibitors*, dir por JVane, J Botting y R Botting. Lancaster:

Riesgo de agranulocitosis y anemia aplásica por ticlopidina

El pasado mes de julio la Comisión Nacional de Farmacovigilancia trató sobre la relación beneficio/riesgo de la ticlopidina. Se trata de un antiagregante plaquetario autorizado en España para la prevención secundaria del accidente vascular cerebral y del accidente isquémico transitorio. No se ha demostrado su eficacia en la prevención de la cardiopatía isquémica.

El Sistema Español de Farmacovigilancia ha recibido un número considerable de notificaciones de agranulocitosis y de anemia aplásica asociadas al uso de ticlopidina, sobre todo durante los tres primeros meses de tratamiento. Además, se ha observado un elevado consumo de ticlopidina en indicaciones no autorizadas, sobre todo la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica. Dado que el ácido acetilsalicílico a dosis de hasta 300 mg

al día tiene una relación beneficio/riesgo más favorable en la indicación autorizada, la Comisión acordó:

- 1) Recordar que la ticlopidina es un **antiagregante de segunda línea** en la prevención secundaria del accidente vascular cerebral y del accidente isquémico transitorio en los pacientes que no toleren el ácido acetilsalicílico a dosis bajas.
- 2) Respetar estrictamente las **indicaciones autorizadas** para este medicamento y recordar que la ticlopidina **no está autorizada para la prevención de la cardiopatía isquémica** (excepto en los pacientes con claudicación intermitente), porque no ha mostrado ninguna eficacia en esta indicación.
- 3) Cumplir rigurosamente la norma de **realizar recuentos hematológicos cada quince días durante los tres primeros meses de tratamiento**.

Director Joan-Ramon Laporte. **Redacción i coordinació** Montserrat Bosch.

Comité editorial Antònia Agustí, Josep Maria Arnau, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Xavier Carné, Eduard Diogene, Albert Figueras, Lluïsa Ibáñez, Joan-Ramon Laporte, Antoni Vallano, Xavier Vidal.

ISSN 0214-1930

© Institut Català de Farmacologia. CSU Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. El Institut Català de Farmacologia es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso óptimo de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en **Butlletí Groc** no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.

Suscripciones. España, 2.500 ptas; extranjero 18 \$.

Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse al Institut Català de Farmacologia.

Esta publicación se realiza con la ayuda del



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquem-ho a l'Institut Català de Farmacologia.