

G. Gala Ortiz*,
R. Fernández Ordóñez**

*Unidad de Alergología.
Hospital Cruz Roja. Gijón.
**Especialista en Medicina
Interna.

Original

Tolerancia a meloxicam en pacientes intolerantes a antiinflamatorios no esteroideos

Antecedentes: Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como el ácido acetil-salicílico, diclofenaco o las pirazolonas se encuentran entre las causas más comunes de reacciones adversas a los fármacos. Durante los últimos años han surgido nuevos antiinflamatorios con una acción selectiva preferente por la vía de la ciclooxigenasa 2. Se han realizado multitud de ensayos clínicos, especialmente con nimesulida, que se ha retirado del mercado, y rofecoxib que indican que son bien tolerados por los pacientes intolerantes a AINE. Pero se han realizado pocos ensayos clínicos sobre la tolerancia a meloxicam. **Material y métodos:** Hemos seleccionado 20 pacientes con una anamnesis sugerente de intolerancia a diversos AINE y, tras obtener su consentimiento informado, les hemos expuesto a dosis cada vez mayores de meloxicam hasta alcanzar una dosis acumulada de 22,5 mg. en la misma sesión. **Resultados:** Los veinte pacientes han tolerado meloxicam sin problemas. **Conclusiones:** En los pacientes estudiados, meloxicam parece ser una alternativa terapéutica eficaz y segura al resto de los AINE. Creemos necesario realizar estudios más amplios, con grupos grandes de pacientes sanos intolerantes a AINE, asmáticos con intolerancia a AINES y pacientes con urticaria crónica que no toleran los antiinflamatorios para confirmarlo.

Palabras clave: Meloxicam. Intolerancia. Antiinflamatorios no esteroideos.

Tolerability to meloxicam in intolerance patients to nonsteroidal antiinflammatory drugs

Background: Nonsteroidal antiinflammatories (NSAIDs), such as acetylsalicylic acid, diclofenac, metamizol are one of the most common causes of adverse reactions to drugs. Last years, new selective ciclooxigenase II antiinflammatories have appeared. Several clinic assays have been performed, first with nimesulide, actually retired, and later with rofecoxib, that indicate good tolerance to them in intolerance patients to NSAIDs. There are few studies with meloxicam. **Methods:** We have included 20 patients with clinical history of intolerance to at least two different NSAIDs. After obtained their informed consent patients were

Correspondencia:
Dr. Gaspar Gala Ortiz
C/ Uría, 39 1º Centro
33202 Gijón (Asturias)

E-mail: gasparga@saludalia.com

exposed to increasing doses of meloxicam, reaching all of them 22.5 mgr. as acumulative dose in the same sesion. *Results:* All of them tolerated meloxicam without symptoms. *Conclusions:* In our patients, meloxicam is a good alternative to NSAIDs. We think that it is necessary to develop studies with more patients, including healthy persons, asthmatic and chronic urticaria patients with NSAIDs intolerance to confirm these results.

Key words: Meloxicam. Intolerance. Nonsteroidal antiinflammatoryes.

INTRODUCCIÓN

Los AINE son una de las causas más frecuentes de consulta en pacientes con reacción adversa a fármacos. En nuestro medio, el estudio Alergológica¹ señala a los AINEs como los responsables del 16% de las reacciones adversas a fármacos consultadas en niños y el 34% en los adultos.

La inhibición de la ciclooxigenasa (COX) es el mecanismo responsable de los efectos adversos de estos medicamentos².

Durante los últimos años se han realizado múltiples ensayos clínicos en paciente con intolerancia a AINE con antiinflamatorios con una menor o mayor selectividad por la vía de la ciclooxigenasa 2 (COX-2). En ellos se ha comprobado que la mayoría de los pacientes estudiados toleran nimesulida³ y que hasta el 100% de ellos en algunos estudios toleran rofecoxib^{4,5}.

Meloxicam es una enolcarboxamida con actividad inhibitoria preferente de la COX-2. Los estudios de laboratorio con tejidos humanos han confirmado la gran afinidad de meloxicam por la COX-2, mientras que sólo inhibe la COX-1 en las concentraciones más altas (cociente de concentración inhibitoria del 50% para COX-2:COX-1 = 0,09 en análisis de sangre completa)⁶.

A diferencia de nimesulida y rofecoxib, los ensayos clínicos de tolerancia a meloxicam en pacientes con intolerancia a inhibidores COX-1 practicados hasta la fecha son muy escasos y las dosis alcanzadas en el ensayo clínico no llegan en ningún caso a la dosis máxima terapéutica recomendada para este medicamento⁷⁻⁹.

Para comprobarlo, planteamos un estudio sobre 20 pacientes con una anamnesis compatible con urticaria, angioedema o broncoespasmo en las horas siguientes a la ingestión de AINE, al menos en 2 ocasiones y con 2 AINEs diferentes.

Los expusimos a dosis progresivamente crecientes de Parocin® (meloxicam) hasta alcanzar una dosis acumulada de 22,5 mg en la misma mañana.

MATERIAL

Se incluyeron 20 pacientes remitidos a nuestra consulta de alergología por una reacción adversa a fármacos.

En los 20 pacientes se confirmó, antes de incluirlos en el grupo de estudio, que los únicos fármacos implicados en la reacción eran AINE o, si habían consumido simultáneamente algún otro medicamento, se descartó antes la participación de dicho medicamento mediante un estudio alergológico con una exposición oral controlada negativa.

Además se incluyeron sólo pacientes que habían presentado al menos 2 reacciones con 2 AINEs diferentes. En aquellos en los que la reacción no fue muy grave se realizó una exposición controlada previa a ácido acetilsalicílico o al AINE responsable para confirmar el trastorno y sólo se incluyeron aquéllos con una provocación positiva. De los 20 pacientes se llevó a cabo la exposición previa al AINE responsable o a ácido acetilsalicílico en 5 pacientes (marcados con asterisco en el recuadro de la edad de la tabla de datos); en los otros 15 no se realizó dicha prueba por una anamnesis con una reacción muy grave en al menos 2 ocasiones, o repetida en el último año un mínimo de 4 veces, tras la toma de dichos medicamentos.

En los 20 pacientes el intervalo transcurrido entre la toma del AINE y la reacción fue como máximo de 3 horas.

En la tabla I presentamos los datos más significativos de la anamnesis de los 20 pacientes, con la edad, el sexo, el nombre abreviado de los medicamentos con los que habían presentado síntomas, el número de reacciones adversas que habían sufrido, los síntomas más significativos de dichas reacciones y entre sus antecedentes personales indicamos si padecían rinitis, asma, urticaria crónica o angioedema recidivante.

RESULTADOS

Tras obtener consentimiento informado se realizó la prueba de exposición oral, de tal forma que en la primera jornada a cada paciente se le expuso a una dosis inicial de

Tabla I. Datos clínicos más relevantes de los pacientes estudiados.

Nº	Edad	Sexo	Fármacos	Síntomas	Episodios	Trastorno previo
1	45(*)	Mujer	aas, nap	Edema facial	2	Rinitis extrínseca, angioedema
2	73	Mujer	aas, ibu	Edema labial, síntomas glóticos	2	Rinitis intrínseca
3	63	Varón	aas,dic,met	Edema facial, urticaria	5	No
4	26	Mujer	aas,dic	Urticaria generalizada	2	Rinitis extrínseca
5	18(*)	Varón	aas, ibu	Edema facial, urticaria	3	No
6	63	Varón	aas,met	Urticaria, edema, hipotensión	3	No
7	44(*)	Varón	aas, ibu	Edema facial	2	No
8	54	Varón	aas,ibu, dic.	Disnea	5	No
9	20(*)	Varón	aas,ibu	Urticaria generalizada	2	No
10	56	Mujer	aas,dic	Urticaria generalizada, hipotensión	2	Rinitis extrínseca
11	49	Varón	aas,met	Urticaria generalizada, disnea	3	Rinitis extrínseca
12	26(*)	Varón	aas,ibu	Urticaria generalizada	2	Rinitis extrínseca
13	28	Varón	aas,ibu	Edema facial, síntomas glóticos	4	Rinitis-asma extrínseca
14	46	Mujer	aas,ibu	Urticaria generalizada	4	No
15	54	Varón	nap,ibu	Urticaria, síntomas glóticos, disnea	2	Rinitis-asma extrínseca, poliposis
16	58	Varón	met,aas, dic.	Edema facial, urticaria	6	No
17	44	Mujer	aas,nap, dic.	Edema y urticaria generalizada	4	No
18	59	Varón	aas,dic, ket.	Edema, disnea, hipotensión	3	No
19	43	Mujer	aas,met	Edema facial, disnea	2	No
20	48	Mujer	nap,met	Edema facial, urticaria	2	No

(*) Pacientes en los que se realizó exposición controlada previa a uno de los AINE implicados con un resultado positivo, lo que confirmó el trastorno. Abreviaturas: ácido acetilsalicílico: aas; metamizol magnésico: met; diclofenaco: dic; naproxeno: nap; ketoprofeno tópico: ket.

1,8 mg. y 3,75 mg de meloxicam con un intervalo entre ambas tomas de 2 horas. La dosis acumulada de la primera jornada fue de 5,5 mg.

En la segunda jornada a cada paciente se le exponía a una dosis inicial de 7,5 mg y 2 horas después a 15 mg de meloxicam. En total se administraron 22,5 mg de dosis acumulada en la segunda jornada.

Los 20 pacientes toleraron el medicamento sin presentar síntomas cutáneos, cardiocirculatorios ni respiratorios en ninguna de las fases del estudio.

DISCUSIÓN

En los pacientes estudiados el meloxicam parece una alternativa terapéutica segura y eficaz. Los trabajos publicados hasta la fecha se han realizado con dosis máximas de 7,5 mg y 11 mg y, a diferencia de nimesulida y rofecoxib, donde la literatura es amplia, sólo hemos encontrado 3 trabajos que apuntan una buena tolerancia a meloxicam por parte de los pacientes intolerantes a AINEs⁷⁻⁹.

En el primero de los trabajos Kosnik y cols. estudia-

ron 5 pacientes en los que la intolerancia a los AINE se confirmó antes con una exposición oral a ácido acetilsalicílico positiva; 2 de ellos presentaron síntomas cutáneos, 3 asma y 2 síntomas cutáneos asociados a asma. Los 5 toleraron una dosis máxima acumulada de 11 mg de meloxicam.

En el segundo estudio, mucho más amplio, Quarantino y cols. estudiaron 177 pacientes con intolerancia a AINE, de los cuales sólo 5 eran asmáticos y de ellos sólo 2 habían presentado asma inducida por AINE. En ninguno de los 177 se realizaron provocaciones previas con ácido acetilsalicílico para confirmar el trastorno y sólo se alcanzó una dosis máxima acumulada de 7,5 mg de meloxicam que toleraron todos excepto 2 pacientes que presentaron síntomas cutáneos.

El tercero de los estudios, de E. Nettis, incluye además un amplio número de pacientes, 148 en total, a los que se expuso a una dosis máxima acumulada de 7,5 mg de meloxicam en 3 dosis consecutivas de 1,2 y 4,5 mg con intervalos de 1 hora. Sólo 2 pacientes presentaron síntomas cutáneos (urticaria generalizada y urticaria y edema labial, respectivamente). En este estudio se seleccionaron pacientes remitidos a la consulta por urticaria con o sin angioedema tras la toma de AINE, pero el trabajo no refiere la intensidad de los síntomas de cada paciente, si habían presentado uno o varios episodios con uno o varios AINE y tampoco si en alguno de los pacientes se había realizado antes una provocación controlada con AINE para confirmar el trastorno.

Llama la atención la existencia de series de pacientes en los que se apunta una tolerancia diferente a distintos inhibidores de la COX-2. Así, por ejemplo, Sánchez Borges y cols. publicaron una serie de 110 pacientes en los que el 21,3% reaccionaron a nimesulida, el 17,3% a meloxicam, el 33% a celecoxib y el 3% a rofecoxib¹⁰. En esta serie se estudiaron 110 pacientes en los que algún AINE había provocado sólo síntomas cutáneos. Creemos que estas discrepancias (especialmente el que cerca del 20% de los pacientes reaccionaran a meloxicam cuando en nuestra serie ninguno de los pacientes reaccionó) pueden deberse a la situación clínica de los pacientes a la hora de realizar la provocación, al tipo de pacientes incluidos en el estudio o a la interpretación de los resultados. Así, en los pacientes con urticaria crónica, la interpretación del resultado de la prueba puede ser más dudosa.

En nuestra serie, sólo uno de los pacientes padecía urticaria crónica y otro angioedema recidivante idiopático. Durante los días de la prueba, con su tratamiento antihi-

tamínico suspendido antes, no presentaron síntomas en las horas de permanencia en el hospital ni el resto del día en su domicilio.

Así mismo, incluimos 2 pacientes asmáticos que presentaban reagudizaciones al consumir AINE, uno de ellos tenía rinitis y poliposis nasal (ASA tríada) y en otros 4 pacientes los AINE inducían crisis de broncoespasmo.

En 3 casos se constató hipotensión en urgencias y en otros 3 casos se confirmó también en urgencias la presencia de edema de glotis asociado.

En los 3 pacientes en los que se registró una hipotensión, la sintomatología se acompañó de un exantema intenso en los pacientes 6 y 10 y de disnea y angioedema en el paciente 18. En la tabla 1 se observa que en los 3 casos alguno de los episodios se debió a metamizol o diclofenaco, que como se sabe pueden ser responsables con mayor frecuencia de reacciones de hipersensibilidad selectiva¹¹; pero en los 3 casos los pacientes habían presentado la misma sintomatología con otros AINEs, por lo que descartamos realizar antes una prueba de exposición controlada a un inhibidor preferente de la COX-1 para confirmarlo.

El resto de los pacientes presentaron cuadros más o menos intensos de urticaria, angioedema o ambos, tal y como consta en la tabla de datos.

Por ello, sólo en los 5 pacientes donde la intensidad de los síntomas relatados no era muy grave, se procedió a realizar una exposición oral previa a ácido acetilsalicílico o al AINE responsable para confirmar la sospecha clínica. Por la gravedad de los síntomas, motivos éticos y el alto índice de sospecha de la anamnesis, no consideramos apropiado realizar esta prueba en el resto de los casos.

Todos los pacientes, independientemente de la gravedad de la sintomatología experimentada al consumir los antiinflamatorios, toleraron la dosis máxima de meloxicam sin síntomas.

Incluimos preferentemente en nuestra serie pacientes con síntomas graves para comprobar la tolerancia a meloxicam en estos casos. Además escogimos como dosis de prueba una dosis acumulada de 22,5 mg por ser ésta la dosis terapéutica máxima empleada con este medicamento hasta la fecha, en concreto en pacientes con espondilitis anquilosante⁶, y para tratar de demostrar si existía o no una tolerancia dependiente de la dosis del medicamento, tal y como se ha demostrado en algunos casos con otros analgésicos como paracetamol.

Por otra parte, se trata de un antiinflamatorio al que el paciente puede acceder directamente con la receta de su

médico de Atención Primaria sin necesidad de que se lo recete antes el especialista o se lo supervise la inspección médica en el sistema público de nuestro país, a diferencia de lo que ocurre en la actualidad con rofecoxib o celecoxib.

Por todo ello, consideramos que este medicamento debe tenerse en cuenta como una alternativa terapéutica válida en este tipo de pacientes, si bien sería aconsejable profundizar antes en este tipo de estudios tal y como se ha realizado con rofecoxib.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alergia a medicamentos. En Alergológica. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España. Madrid. SEAIC y Alergia e Inmunología Abelló S.A, 1995:187-213.
2. Vane JR. Introduction: mechanism of action of NSAID. Br J Rheumatol 1996; 35 Suppl 1:1-3.
3. Nettis E, Marcandrea M, et al. Tolerability of nimesulide and paracetamol in patients with NSAID-induced urticaria/angioedema. Immunopharmacol Immunotoxicol 2001 Aug; 23 (3):343-354.
4. Valero A, et al. Pacientes sensibles a AINE que toleran rofecoxib. Allergy 2002; 57:1214-1215.
5. Martín-García C, Hinojosa M, et al. Safety of a cyclooxygenase-2 inhibitor in patients with aspirin sensitive asthma. Chest 2002 Jun; 121 (6):1812-7.
6. Del Tacca M, et al. Eficacia y tolerabilidad de meloxicam, un antiinflamatorio no esteroideo con actividad inhibitoria preferente de la COX-2. Clin Drug Invest 2002;22 (12):799-818.
7. Kosnik M, et al. Relative safety of meloxicam in NSAID-intolerant patients. Allergy 1998;53:1231-1233.
8. Quarantino D, et al. Tolerability of meloxicam in patients with histories of adverse reactions to nonsteroidal-antiinflammatory drugs. Ann Allergy Asthma Immunol 2000 Jun; 84(6):613-7.
9. Nettis E, Di Paola R, et al. Meloxicam in hypersensitivity to NSAIDs. Allergy 2001;56/8:803-804.
10. Sánchez Borges M, et al. Tolerability to new COX-2 inhibitors in NSAID-sensitive patients with cutaneous reactions. Ann Allergy Asthma Immunol 2001 Sep; 87(3):201-4.
11. Gala G, Blanco R, et al. Diclofenac induced urticaria with aspirin tolerance. Allergy 1998;53:623-624.