



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

MEDICAMENTOS NO CONSIDERADOS EN EL PETITORIO NACIONAL DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

DIRECCION DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS

Equipo de Uso Racional de Medicamentos

I. DATOS DE LA SOLICITUD:

Medicamento solicitado:	Meloxicam 15mg tableta
Institución:	Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
Condicion(es) clínica(s) asociada(s):	Bursitis. Procesos Inflamatorios dolorosos
Alternativas del PNME:	Acido Acetilsalicílico 500mg tableta
Motivo de la solicitud:	Falla terapéutica y carencia de alternativa en el PNME Contraindicaciones a todas las alternativas de que se disponen en el PNME
Dosificación diaria:	No consigna
Vía de administración	Vía oral
Costo diario S/.	No consigna
Otros Datos de la solicitud:	Uso en adultos y gerontes

Bimestre	Casos estimados	Cantidad solicitada	Cantidad adquirida
Mar-Abr 2005	No consigna	1600	960
Jul-Ago 2005	No consigna	1600	1400
Set-Oct 2005	No consigna	1600	1000
Nov-Dic 2005	No consigna	1600	1500
May-Jun 2006	No consigna	1600	1050



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

INFORME TECNICO N° 08 - 2007

Meloxicam 15mg tableta

II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME ³ :	Ibuprofeno 400 mg tab Naproxeno (como base) 500 mg tab Diclofenaco sódico 25 mg/ml x 3 ml iny
ATC/DCI ¹ :	M01AC06 Meloxicam: Antiinflamatorio y antirreumático no Esteroideo - Oxicams
DDD ¹ :	15mg vía oral, parenteral y rectal.
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS ² :	No incluido
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Febrero de 2007
Condición(es) clínicas evaluadas:	Bursitis. Procesos inflamatorios dolorosos

INTRODUCCION

- Los procesos inflamatorios que cursan con dolor, incluyen numerosos desordenes musculoesqueléticos como bursitis, osteoartritis (OA), artritis reumatoidea (AR), tendinitis, entre otros.
- La inflamación de la bursa que es la envoltura sinovial que reduce la fricción entre los tejidos subyacentes, es una causa frecuente de dolor en la extremidad superior, siendo el olecranon (en la articulación del codo) y prepatelar (en la articulación de la tibia) especialmente los predispuestos a infección e inflamación, los mismos que pueden constituir el 0.01% y 0.1% de admisiones en el hospital, respectivamente¹². La bursa de la extremidad superior es dañada a través de numerosos procesos, que incluyen sobreuso, hemorragia, deposición de cristales, enfermedades autoinmunes e infección¹⁴; de acuerdo a ello, la bursitis no séptica es categorizada como idiopática, traumática o inducida por cristales, inclusive la AR puede estar asociada con bursitis¹².
- El tratamiento de la bursitis no séptica está dirigido a aliviar el dolor y ayudar a los pacientes a participar en las actividades de rehabilitación a través de un programa de ejercicios estructurado; forman parte de este tratamiento, las modalidades físicas como ultrasonido, estimulación eléctrica y fonoforesis que también son de ayuda; los casos leves de bursitis pueden ser tratados evitando los movimientos repetitivos de la articulación, protegiendo la articulación y ocasionalmente con administración de AINEs¹⁴, ya que la mayoría de los casos de bursitis de olecranon y prepatelar resuelven sin complicación^{12,14}.
- En el tratamiento de la bursitis por trauma se usa protección, reposo, hielo, compresión, elevación¹⁴, aspiración inicial y aplicación de compresas¹²; además existen muchas formas estándar aceptadas de tratamiento conservativo para desorden del hombro, incluyendo AINEs, inyección de corticosteroides y fisioterapia^{12,13,14}.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

- El tratamiento con AINEs está recomendado en bursitis con etiología de desordenes inflamatorios autoinmunes (como AR) y en deposición de cristales¹⁴; los AINEs pueden ser administrados por 10 a 14 días¹², mientras que la inyección intrabursal de corticoides está reservada para casos refractarios^{12,14}.
- Otro proceso inflamatorio es la OA, que es una enfermedad crónica degenerativa cuyos síntomas se encuentran típicamente en la edad avanzada; resulta en considerable dolor e inhabilitación, también se caracteriza por dolor al movimiento y descanso, rigidez después de la inactividad, movilidad deteriorada e inflamación, especialmente en etapas tempranas; el objetivo del tratamiento es el alivio de los síntomas y consiste en intervenciones no farmacológicas además de intervenciones farmacológicas, incluyendo el uso de AINEs¹⁵.
- Los AINEs son extensamente usados para el tratamiento del dolor, fiebre e inflamación, indicados para uso ocasional y crónico¹¹. Los AINEs son prescritos para condiciones musculoesqueléticas como AR, OA y dolor de espalda, aunque pueden causar efectos adversos gastrointestinales (GI), que en severidad va desde una dispepsia leve hasta HDA y perforación²¹.

FARMACOLOGIA

- Meloxicam es un derivado oxicam, miembro del grupo del ácido enólico de los AINEs^{4,6,15}; el Meloxicam es un AINE parcialmente selectivo, pues ha mostrado una selectividad parcial de la COX-2¹⁸, ya que tiene un radio de selectividad de COX-2 de 0.09, en comparación al radio de Naproxeno (1.79), Ibuprofeno (1.69) y Diclofenaco (0.05), radio que es expresado como el 50% de la concentración inhibitoria de COX-2 entre el 50% de la concentración inhibitoria de COX-1 en sangre total, donde los AINEs con radio <1 presentan selectividad para COX-2¹⁸.
- Meloxicam es un AINE que exhibe actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética; su mecanismo de acción, como los otros AINEs, puede estar relacionado a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (PGs)⁶; además, in vivo e in vitro los datos sugieren sustancialmente mayor actividad inhibitoria del Meloxicam contra COX-2 que contra COX-1^{4,19}, selectividad que es pretendida para conferir una predisposición mas baja para efectos adversos GI, porque la COX-1 es la isoforma constitutiva de la enzima y está presente en la mayoría de células, su inhibición parece ser responsable de los efectos adversos GI⁴.
- En un estudio aleatorizado, comparativo en 76 adultos voluntarios, se determinó el efecto en la actividad COX-2 y COX-1 del Meloxicam versus otros AINEs, donde el promedio de inhibición de la COX-2 fue -2.4%, 66.7%, 77.5%, 93.9%, 71.4% y 71.5%; y el promedio de inhibición de la COX-1 fue -5.15%, 7.98%, 53.3%, 49.5%, 88.7% y 94.9% para placebo, rofecoxib, Meloxicam, Diclofenaco, Ibuprofeno y Naproxeno, respectivamente; por lo tanto, todos los agentes comparadores excepto rofecoxib mostraron que inhibían sustancialmente a ambas isoformas de la COX a dosis clínicas¹⁰.
- El radio de inhibición in Vitro de COX-2/COX-1 para Meloxicam es 0.013 - 0.8, que es mas bajo que otros AINEs, sin embargo la valoración de la selectividad para las isoformas de COX es inexacta, además, los especialistas discrepan en la importancia de la selectividad de la COX-2 que debe estar relacionada a otros factores como la revisión de la patogénesis de la toxicidad GI; por lo tanto, los datos de selectividad deben ser interpretados con precaución⁴.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

- En pacientes con ciática, el tiempo de inicio de acción luego de la administración oral de Meloxicam es 89 minutos, el tiempo para alcanzar la concentración máxima es 4 a 11 horas; este medicamento tiene una biodisponibilidad del 89%, se une en 99.5% a proteínas plasmáticas, tiene un alto metabolismo hepático (99%) y el 50% se elimina por excreción renal como metabolitos inactivos^{4,5,6}.
- Meloxicam tiene un tiempo de vida media de eliminación de 15 a 20 horas. La dosis de Meloxicam en el tratamiento de OA y AR es 7.5mg/día vía oral, con un máximo de dosis de 15mg/día; no obstante, se recomienda usar la dosis mas baja efectiva^{4,6}.
- Meloxicam fue introducido en Reino Unido en 1996¹⁶, según el British National Formulary (BNF), el Meloxicam está aprobado para el tratamiento corto del dolor e inflamación en enfermedades reumáticas, exacerbación de OA (corto plazo), también está indicado en el tratamiento sintomático prolongado de AR y espondilitis anquilosante. Asimismo, el BNF indica que el Ibuprofeno y Naproxeno están indicados en dolor e inflamación en enfermedades reumáticas (incluyendo artritis juvenil), otros desordenes musculoesqueléticos leves a moderados y dolor incluyendo dismenorrea; además el Naproxeno está indicado en gota aguda. También, refiere que el Ibuprofeno tiene propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas, con pocos efectos adversos que otros AINEs no selectivos (AINEs-NS) y considera al Naproxeno como una de las primeras elecciones porque combina buena eficacia con una baja incidencia de efectos adversos, aunque mayores que el Ibuprofeno⁷.
- Meloxicam fue aprobado en el 2000 por la Food and Drug Administration (FDA); está indicado en el alivio de los signos y síntomas de OA, AR y AR juvenil de curso pauciarticular o poliarticular en pacientes mayores de 02 años⁶; de la misma forma, en la información aprobada por la FDA se recomienda considerar cuidadosamente el beneficio potencial y riesgos del uso de Meloxicam versus otras opciones de tratamientos antes de decidir el uso de Meloxicam⁶. Asimismo, la FDA ha aprobado el uso de Ibuprofeno y Naproxeno en el tratamiento de OA y AR de pacientes adultos; además, el Naproxeno está aprobado en el tratamiento de espondilitis anquilosante, bursitis, gota aguda, dismenorrea, tendinitis, entre otros y el Ibuprofeno está aprobado en el tratamiento de cefalea y dismenorrea, entre otros⁴.
- En el Perú, el principio activo Meloxicam se comercializa en la concentración de 15mg para administración por vía oral, bajo la forma farmacéutica de cápsula blanda, comprimidos y tabletas y cuenta con 03, 11 y 37 registros sanitarios vigentes, respectivamente⁷. También existen 05 registros sanitarios vigentes de Meloxicam 7.5mg; 06 y 78 registros de Naproxeno 500mg tableta y Naproxeno sódico 550mg tableta, respectivamente; asimismo, 79 registros sanitarios vigentes de Ibuprofeno 400mg tableta⁸.

EFICACIA

- Una revisión sistemática de 31 ensayos controlados y aleatorizados, en 1929 pacientes que evaluó la eficacia de los tratamientos frecuentes para bursitis, capsulitis adhesiva, hombro congelado y tendinitis; incluyó 17 estudios que valoraban los AINEs, 10 de inyección de glucocorticoide intraarticular o subacromial, 5 de fisioterapia, 2 de glucocorticoides orales y uno de manipulación bajo anestesia; y concluye que la eficacia de los AINEs (Diclofenaco, Naproxeno, Ibuprofeno y Piroxicam) es superior al placebo al mejorar estos desordenes¹³.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

- Un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, paralelo en 774 pacientes con OA confirmada de rodilla o cadera, tratados con Meloxicam, Diclofenaco ó placebo, en un período de 12 semanas; demostró que el Meloxicam fue significativamente mas eficaz que el placebo ($P < 0.001$), también encontró que el Meloxicam y Diclofenaco mejoraban significativamente el alivio del dolor sobre el placebo ($P < 0.05$); esta eficacia se evidenció después de dos semanas de tratamiento y mejoró con el incremento de la dosis; asimismo, el Meloxicam como Diclofenaco fueron estadísticamente mejores que el placebo en la valoración global de la actividad de la enfermedad ($P < 0.001$)¹⁵.
- Un estudio aleatorizado, doble ciego, con grupos paralelos comparado a las 12 semanas con 894 pacientes con AR que recibieron una dosis oral de Meloxicam versus placebo y Diclofenaco, mostraron que Meloxicam fue significativamente mejor que el placebo para mejorar la articulación inflamada, articulación sensible, el dolor en el paciente y la evaluación global ($p < 0.05$). Asimismo el Diclofenaco también demostró ser superior al placebo, pues fueron pocos pacientes los que iniciaron o incrementaron las dosis de Prednisona con placebo (2.8%), Diclofenaco (2.2%) y Meloxicam 7.5mg (1.7%). Por ello, concluye que no existe diferencia estadísticamente significativa al comparar la eficacia entre Meloxicam y Diclofenaco¹⁷.
- Varios ensayos han demostrado la eficacia de Meloxicam en el tratamiento de OA y AR¹⁹, demostraron que muchos AINEs tienen eficacia equivalente a dosis equivalentes²¹, incluso muchos ensayos no encuentran claras diferencias entre los AINEs-NS y los AINEs parcialmente selectivos como el Meloxicam en la eficacia del alivio del dolor o mejoramiento en la función; por ello, existe buena evidencia de que los AINEs no selectivos y los parcialmente selectivos son comparables en eficacia¹⁸.
- Meloxicam muestra generalmente una eficacia comparable y un mejor perfil de tolerabilidad GI cuando es comparado con algunos otros AINEs como Diclofenaco, Piroxicam y Naproxeno; la toxicidad GI en menor medida de este agente puede estar relacionada a una relativa selectividad para la COX-2; sin embargo, esta distinción no es absoluta; pues algunos efectos GI han ocurrido tan frecuentemente con Meloxicam como con otros agentes. Adicionalmente, algunas diferencias que favorecen mejor tolerabilidad GI con Meloxicam pueden no ser clínicamente significativas, a pesar de que alcanza significancia estadística; incluso, como Meloxicam aun posee actividad inhibitoria de la COX-1; este medicamento no alcanza a ser un gran avance como se ha venido promoviendo. Además, estudios comparativos con IS.COX-2 son necesarios para valorar el rol del Meloxicam considerando la abundancia de AINEs disponibles en el mercado⁴.
- El Guideline del National Institute of Clinical excellence (NICE) establece que los AINEs COX-2 y AINEs no selectivos sin gastroprotección son equivalentes en reducción del dolor y en mejorar la función física de los pacientes con artritis²¹.

SEGURIDAD

- Los efectos adversos más frecuentes con el uso de Meloxicam son edema, rash, dolor abdominal, diarrea, flatulencia, indigestión, náusea, anemia, hasta 15% de incremento de las pruebas de función hepática, artralgia, dolor de espalda, mareos, cefalea e insomnio. Las reacciones adversas mas serias incluyen en <2%: angina, arritmia cardiaca, falla cardiaca congestiva, hipertensión, infarto al miocardio, observaciones de tendencia trombóticas, vasculitis, HDA,



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

perforación GI, úlcera GI, melena, pancreatitis, leucopenia, trombocitopenia, hepatitis, falla renal, asma, broncoespasmo y disnea. En <1% las reacciones anafilactoides y en <0.1%: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidermal tóxica, agranulocitosis, ictericia, falla hepática y nefritis intersticial⁴.

- Un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, paralelo en 774 pacientes con OA confirmada de rodilla o cadera, tratados con Meloxicam, Diclofenaco ó placebo, en un período de 12 semanas, mostró que la incidencia de todos los eventos adversos fueron mas bajos para el Meloxicam (55.8%) que para Diclofenaco, sin embargo, fueron mayores que el placebo (47.8%); asimismo se observó que el índice de abandonos por eventos adversos GI fue 18% para Meloxicam 15mg, 21% para placebo y 30% para Diclofenaco; donde el Meloxicam no fue estadísticamente diferente que el placebo ($P=0.95$)¹⁵.
- Un estudio aleatorizado, doble ciego, con grupos paralelos comparado a las 12 semanas con 894 pacientes con AR, que recibieron una dosis oral de Meloxicam versus placebo y Diclofenaco, encontró similares índices de HDA en todos los grupos de Meloxicam 7.5, 15 ó 22.5mg y Diclofenaco 75mg (1.1%, 0.5%, 0.6% y 0% respectivamente). Asimismo, Meloxicam 7.5mg fue asociado con un índice mas bajo de HDA durante los primeros 60 días comparado con el Diclofenaco ó Naproxeno; no obstante, la dosis de 15mg de Meloxicam no fue asociada con índices mas bajos de HDA¹⁸.
- En una revisión sistemática de 3 ensayos de corto tiempo (4 a 6 semanas), se observó que no había diferencia en el riesgo de úlceras complicadas (perforaciones, obstrucciones o sangrados) asociados con Meloxicam relativos a AINEs-NS como el Diclofenaco, con un riesgo relativo de 0.50 (IC 95% 0.23 – 1.12)¹⁸.
- Un metanálisis de 32 ensayos, controlados y aleatorizados valoró el riesgo de complicaciones GI en 5325 pacientes que estuvieron recibiendo medicamentos activos y 3453 que recibieron placebo, encontró un riesgo alto de complicaciones relacionadas al uso de AINEs, para Naproxeno RR=1.83 (1.25-2.68), Diclofenaco RR = 1.73 (1.21 - 2.46); Piroxicam RR = 1.66 (1.14 - 2.44); tenoxicam RR = 1.43 (0.40 - 5.14); Meloxicam RR = 1.24 (0.98 - 1.56) e Ibuprofeno RR = 1.19 (0.93 - 1.54); además, consideró como otros factores de riesgo la edad, dosis y enfermedad de fondo; por ello, concluye que aparentemente los efectos adversos GI por los AINEs son tiempo dependientes y demuestra que los AINEs deben ser administrados cautelosamente para pacientes que requieren manejo prolongado de enfermedades crónicas. Entonces, el riesgo/beneficio de este medicamento debe ser cuidadosamente e individualmente evaluado^{11,18}.
- Una revisión sistemática de la frecuencia y severidad de eventos adversos GI en pacientes que están usando Meloxicam, identificó 10 ensayos aleatorizados, de los cuales 3 fueron doble ciego; se comparó Meloxicam con Piroxicam, Diclofenaco y Naproxeno, estos ensayos duraron de 27 días a 6 meses; con poblaciones de 169 pacientes con lumbago agudo a 9323 pacientes con OA. Este estudio encontró que los pacientes que usaron Meloxicam tuvieron pocos eventos adversos GI (OR 0.64; IC 95%, 0.59-0.69), que pocos pacientes experimentaron dispepsia (OR 0.73; IC 95%, 0.64-0.84), HDA (OR 0.52; IC 95%, 0.28-0.96) y discontinuación del tratamiento por eventos adversos GI (OR 0.59; IC 95%, 0.52-0.67). Asimismo, se reportó pocos eventos adversos sobre un período de 6 meses con Meloxicam 7.5mg/día o 15mg/día (26% y 24%, respectivamente) versus Diclofenaco 100mg/día (32%) o Naproxeno 750 – 1000mg/día (42%) ($P<0.05$ para todos los análisis). También mostró pocas HDA con Meloxicam 7.5mg/día (0.2% %)



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

versus Diclofenaco (1.2%) y Naproxeno (1.9%) ($P < 0.05$ para todos los análisis). Este metanálisis demuestra que Meloxicam produce pocos eventos GI adversos, incluyendo menos dispepsia, pocas HDA y menos frecuencia en la discontinuación de AINE por eventos adversos. Entonces, se concluye que la generalización de estos datos puede estar limitada a las bajas dosis de Meloxicam usadas; por ello, el propósito sería determinar si los beneficios terapéuticos justifican el costo adicional de estos medicamentos¹⁹.

- Un estudio aleatorizado, doble ciego, con grupos paralelos comparado a las 12 semanas con 894 pacientes con artritis reumatoide que recibieron una dosis oral de Meloxicam versus placebo y Diclofenaco, mostraron que la dosis de Meloxicam no fue generalmente mas tóxica que las dosis diaria de Diclofenaco; de acuerdo al índice de eventos GI en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados, el 25.7% de pacientes tratados con Meloxicam y el 32.0% con Diclofenaco presentaron eventos adversos GI; concluye que el índice de tratamiento emergente de eventos adversos, eventos adversos serios y discontinuación del estudio debido a eventos adversos fueron similares y no tuvieron diferencia estadística para Meloxicam, Diclofenaco y placebo¹⁷.
- En un metanálisis de 10 ensayos (de los cuales 7 eran ensayos controlados y aleatorizados), donde la mayoría de los pacientes fueron seguidos solo por 4 semanas, se observó que con la dosis de Meloxicam 7.5mg el riesgo de HDA fue reducido en pacientes con Meloxicam (OR 0.52, 95% IC 0.28 – 0.96) en relación con los AINEs selectivos¹⁸.
- Un estudio que evaluó la experiencia post-comercialización del Meloxicam, con una muestra aleatoria de 5000 pacientes para cada grupo con Meloxicam y otros AINEs (Ibuprofeno, Diclofenaco, Naproxeno e indometacina), observó que los sujetos prescritos con Meloxicam tuvieron mas historia de dispepsia, gastritis, duodenitis y ulcera péptica en comparación a los otros AINEs; pues se observa que Meloxicam (8.8%) presenta mas eventos de gastritis/duodenitis que Ibuprofeno (4.1%), Diclofenaco (4.2%) y Naproxeno (4.7%)¹⁶.
- Una revisión sistemática que analizó los datos de 24196 pacientes de 28 estudios, donde la mayoría de los pacientes fueron seguidos hasta por 60 días y recibieron Meloxicam (13118), Diclofenaco (5464), Naproxeno (243) ó Piroxicam (5371); mostró que los pacientes que recibieron Meloxicam 7.5mg tuvieron un riesgo de 0.03% de serios eventos de GI altos, los cuales fueron significativamente mas bajos que el riesgo en quienes recibieron Meloxicam 15mg ($P=0.06$) Diclofenaco ($P=0.02$) y Naproxeno ($P=0.003$); asimismo, con la dosis de Meloxicam 15mg/día, estos riesgos fueron significativamente menores solo cuando se comparó con el Piroxicam ($P=0.03$)²⁰.
- No existen diferencias significativas en el riesgo de serios eventos GI en el metanálisis de 28 ensayos clínicos básicamente de corto tiempo. Un estudio caso control con 2813 pacientes, que evalúa HDA, encontró el siguiente incremento del riesgo versus el no uso, para Diclofenaco (RR 3.7; 95% CI 2.6-5.4), Ibuprofeno (RR 3.1; 95% IC 2.0 – 4.9), Meloxicam (RR 5.7; 95% IC 2.2 – 15.0) y Naproxeno (RR 10.0; 95% IC 5.7 – 17.6). Por ello, la evidencia de que Meloxicam previene las complicaciones de las ulceras es mas débil que para los coxibs, incluso el Meloxicam no fue generalmente asociado con ventajas en la protección GI relativa a otros AINEs parcialmente selectivos, a los AINEs-NS o al no uso¹⁸.
- La evidencia es contradictoria respecto a la tolerabilidad relativa de Meloxicam comparado con AINEs-NS. Un metanálisis de estudios de Meloxicam mencionó tempranos hallazgos de bajos índices de eventos GI (OR 0.64; 95% IC 0.59 – 0.69) y retiro debido a eventos GI (OR 0.59; 95%



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

IC 0.52 – 0.67) comparado con AINEs, pero este metanálisis incluye algunos estudios inadecuadamente cegados; asimismo un estudio doble-ciego no encontró diferencias significativas en los índices de discontinuación debido a eventos adversos o en la incidencia de tolerabilidad GI o global. Asimismo, el Meloxicam y los AINEs NS fueron generalmente asociados con riesgos similares de serios eventos GI¹⁸.

- El nivel de evidencia de la seguridad GI es ajustado para Meloxicam (ensayos controlados, aleatorizados de corto tiempo, metanálisis y estudios observacionales)¹⁸. Existen ensayos clínicos que han sugerido que el Meloxicam tiene mejor tolerabilidad que otros AINEs, debido a la inhibición preferencial de la enzima COX-2 sobre la COX-1¹⁶; aunque la mayoría de estos estudios no registran significancia estadística, posiblemente por el tamaño inadecuado de las muestras, y muchos pequeños estudios que no demostraron significancia estadística tenían tendencia a pocos eventos adversos GI con Meloxicam versus AINEs-NS¹⁹, estos estudios no han sido lo suficientemente prolongados para concluir que el Meloxicam aparentemente mejora la tolerabilidad GI¹⁶.
- Un estudio de cohortes con 59724 pacientes expuestos a tratamiento con AINEs por 844.8 días, encontró el incremento del riesgo relativo de infarto agudo al miocardio fatal o no fatal, de los AINEs vs el no uso y halló un riesgo no significativo para Naproxeno (RR 1.17; 95% IC 0.75 – 1.84) y para Meloxicam (RR 1.06; 95% IC 0.49 – 2.30)¹⁸.
- Un metanálisis evaluó el riesgo CV (infarto al miocardio) de 23 estudios observacionales, donde la mayoría de la población era anciana, encontró que los AINEs como Diclofenaco fueron asociados con alto riesgo (RR 1.40, 95% IC 1.16-1.70), seguido de Meloxicam (RR 1.25, 95% IC 1.00 a 1.55), Naproxeno (RR 0.97. 95% IC 0.87 a 1.07), Ibuprofeno (RR 1.07. 95% IC 0.97 a 1.18) que no fueron asociados con un riesgo incrementado; este metanálisis reúne aparentemente los criterios para una revisión sistemática de buena calidad, pero la interpretación es complicada porque presenta una sustancial ($p \leq 0.001$) e inexplicable heterogeneidad entre los estudios¹⁸.
- El riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes tratados con Meloxicam 7.5mg fue mas bajo que con Diclofenaco, aunque no hubo diferencia significativa con el Naproxeno ($P=0.5$); aunque estos pacientes fueron evaluados por menos de 2 meses, por ello, la estimación de riesgos prolongados para complicaciones GI y CV son inciertas²⁰.
- La evidencia fue muy escasa para la seguridad CV, dos estudios observacionales para Meloxicam y los AINEs-NS fueron asociados con riesgo similar de serios eventos CV; igualmente el riesgo CV asociado con AINEs parcialmente selectivos como Meloxicam y Diclofenaco tampoco ha sido bien estudiado, ni adecuadamente valorado en estudios prolongados y ensayos clínicos a largo plazo¹⁸; de acuerdo a lo mencionado, la evidencia es insuficiente para juzgar confiablemente la seguridad CV de otros AINEs-NS y de los AINEs parcialmente selectivos como el Meloxicam¹⁸.
- Una revisión sistemática que incluyó 112 ensayos, controlados y aleatorizados con 74666 participantes, evaluó las estrategias gastroprotectoras versus placebo en individuos que estaban tomando AINEs, de acuerdo a la reducción de complicaciones GI serias y úlceras sintomáticas en comparación con el placebo, encontró que los datos fueron insuficientes para emitir conclusiones en el efecto de los antagonistas de los receptores H2 (ARH2) y que la mayoría de datos relacionados a úlceras endoscópicas fueron significativamente reducidos en participantes con ARH2 (RR 0.55, IC95%, 0.4-0.7), los inhibidores de la bomba de protones (IBP) pueden reducir



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

significativamente el riesgo de úlceras sintomáticas (RR 0.09, IC 95%: 0.02-0.47) y el riesgo de úlceras endoscópicas observadas (0.37; 0.3-0.5); el misoprostol reduce el riesgo de serias complicaciones GI (0.57; 0.36-0.91) y úlceras sintomáticas (0.36, 0.20-0.67); los IS.COX-2 reducen el riesgo de úlceras sintomáticas (0.41; 0.26-0.65) y los inhibidores específicos de la COX-2 reducen el riesgo de úlceras sintomáticas (0.49, 0.38-0.62) y posiblemente serias complicaciones GI (0.55,0.38-0.80). Este estudio concluye que todas las estrategias excepto de los COX-2 selectivos reducen el riesgo de úlceras endoscópicas; el misoprostol, AINEs COX-2 específicos y selectivos, y probablemente los IBP reducen significativamente el riesgo de úlceras sintomáticas; además, el misoprostol y probablemente los inhibidores específicos de la COX-2 reducen el riesgo de serias complicaciones GI, también refiere que son necesarios más datos en el uso de ARH2 e IBP ²¹.

- No está clara la evidencia de que los AINEs selectivos parcialmente, que exhiben una actividad sustancial en la COX-2 (como etodolac y Meloxicam), estén asociados con disminución del riesgo relativo de eventos adversos GI en relación a los AINEs no selectivos ^{18,21}.
- Se debe tener precaución cuando existe un riesgo incrementado de eventos tromboticos CV serios, infarto al miocardio y enfermedad cerebrovascular; riesgo que puede incrementarse con la duración del uso y en pacientes con riesgo para enfermedad CV; también se debe tener precaución en pacientes con riesgo incrementado de eventos adversos (hemorragia, ulceración, perforación de estómago o intestinos), deshidratación, historia de alteraciones en la coagulación, historia de disfunción hepática, enfermedad renal, hipertensión, retención de fluidos y anemia persistente. Estos eventos están relacionados con un alto riesgo en pacientes ancianos, debilitados ó con asma ^{4,6}; asimismo, estos eventos pueden ocurrir en algún momento de uso y sin síntomas de advertencia ⁶.
- Meloxicam está contraindicado en pacientes con asma, urticaria o reacciones alérgicas luego de haber tomado algún AINE y en pacientes con cirugía de bypass de la arteria coronaria ^{4,6}.
- Meloxicam se encuentra ubicado en la categoría C de riesgo en embarazo; si bien es cierto, se ha observado que el Meloxicam causa un incremento de la incidencia del defecto septal del corazón, un raro evento observado en animales; aun no existen estudios adecuados y bien controlados en embarazadas. El uso de Meloxicam se debe evitar en el embarazo (porque puede causar cierre prematuro del ductus arterioso); sin embargo, este medicamento podría ser usado durante el embarazo solo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial en el feto ^{4,6}.

COSTO

- Entre otras consideraciones para la adquisición y prescripción de Meloxicam en pacientes con procesos inflamatorios como exacerbación de OA, se considera el costo tratamiento/día y el costo promedio de un tratamiento de 07 días, esta información se resume en la siguiente tabla donde se indica la dosis por vía oral en pacientes adultos y el tratamiento en pacientes con riesgo incrementado de eventos adversos GI; así como, el costo de otros AINEs incluidos en el PNME en un tratamiento exclusivo y en uso concomitante con gastroprotectores:



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

Medicamento	Dosis Diaria (mg) ^{4,18}	Nº de Tab	Costo/unidad S/.	Costo Tto/día S/.	Costo Tto/completo S/.	Δ costo: Meloxicam – otro AINE
Meloxicam 15 mg tab	15	1	1,33 ²²	1,33	9,31	
Ibuprofeno 400 mg tab	1600	4	0,029 ²³	0,12	0,81	8,50
Naproxeno 500 mg tab	1000	2	0,163 ⁹	0,33	2,28	7,03
Ranitidina 300mg tab	300	1	0,068 ²³	0,07	0,48	
Omeprazol 20mg tab	20	1	0,095 ²²	0,10	0,67	
Ibuprofeno 400 mg tab + Ranitidina 300mg tab ^(*)				0,18	1,29	8,02
Naproxeno 500 mg tab + Ranitidina 300 mg tab ^(*)				0,39	2,76	6,55
Ibuprofeno 400 mg tab + Omeprazol 20mg tab ^(*)				0,21	1,48	7,83
Naproxeno 500 mg tab + Omeprazol 20 mg tab ^(*)				0,42	2,95	6,36

^(*) Existe evidencia que indica que la protección estándar contra las reacciones adversas GI inducidas por los AINEs, se puede alcanzar con los ARH2, IBP^{18,21}.

- De acuerdo a este análisis, se observa que el tratamiento de un paciente con Meloxicam 15mg tableta representa 11 veces el costo del tratamiento con Ibuprofeno; asimismo, corresponde a 7 veces el costo del tratamiento de Ibuprofeno mas Ranitidina y 6 veces el costo del tratamiento de Ibuprofeno + omeprazol.

III. **CONCLUSIONES**

- Las enfermedades inflamatorias como la bursitis, osteoartritis y artritis reumatoidea requieren el control de la inflamación, para aliviar los síntomas asociados como dolor y rigidez, para ayudar a los pacientes a participar en las actividades de rehabilitación y así mejorar la calidad de vida y retrasar la evolución de aquellas enfermedades crónicas; como parte del tratamiento de estas enfermedades, se cuenta con intervenciones no farmacológicas como educación al paciente, fisioterapia y modalidades físicas; e intervenciones farmacológicas con el uso de los AINEs no selectivos como Ibuprofeno y Naproxeno e inhibidores parcialmente selectivos de la COX-2 como Meloxicam.
- El Meloxicam presenta una mayor actividad inhibitoria de la enzima COX-2 que sobre la COX-1, cualidad que debería conferirle una predisposición mas baja a efectos adversos gastrointestinales, sin embargo, estos datos de selectividad deben ser interpretados con precaución porque esta valoración aún es inexacta. El uso de Meloxicam está aprobado únicamente para el tratamiento de Osteoartritis y Artritis reumatoide, siendo la dosis recomendada de Meloxicam, en el tratamiento de estas enfermedades, de 7.5mg/día vía oral.
- En cuanto al uso de Naproxeno e Ibuprofeno, además de estar aprobados en el tratamiento de estas enfermedades, también están indicados en el tratamiento sintomático de bursitis, gota aguda, tendinitis y dismenorrea, entre otros. Incluso, se ha encontrado buena evidencia de que los AINEs no selectivos como Ibuprofeno y Naproxeno, y los AINEs parcialmente selectivos como Meloxicam muestran una eficacia comparable.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

- La aparente mejora en la tolerabilidad gastrointestinal del Meloxicam comparado con los AINEs no selectivos, no es significativa, ni absoluta; ya que no ha sido adecuadamente valorada en estudios prolongados. Actualmente existen datos limitados que sugieren que esta mejora se observaría con dosis bajas, mas no con dosis de 15mg; incluso, existe evidencia contradictoria respecto a la tolerabilidad del Meloxicam comparada con los AINEs no selectivos; además, se considera que la evidencia es insuficiente para juzgar confiablemente la seguridad cardiovascular del Meloxicam. Adicionalmente, se plantea que la protección estándar contra la toxicidad gastrointestinal inducida por AINEs se puede alcanzar con medicamentos incluidos en el PNME, como son Ranitidina y Omeprazol.
- Se recomienda tener precaución con la prescripción de Meloxicam en pacientes con riesgo de morbilidad cardiovascular, en pacientes con riesgo incrementado de eventos trombóticos cardiovasculares y en pacientes con riesgo de eventos adversos gastrointestinales; riesgos que pueden incrementarse con la duración del uso; asimismo, el Meloxicam está contraindicado en el tratamiento de dolor en pacientes con cirugía de bypass de la arteria coronaria.
- El Meloxicam 15mg, para administración por vía oral, no se encuentra considerado en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente; actualmente tiene 51 registros sanitarios en vigencia.
- En el análisis para determinar si el beneficio terapéutico justifica el costo adicional en el uso de Meloxicam, se observa que el costo del tratamiento del uso de Meloxicam por vía oral, sería notablemente superior al costo tratamiento con Ibuprofeno ó Naproxeno, asimismo el tratamiento con Meloxicam es superior a otras terapias asociadas de AINEs con Ranitidina y Omeprazol.
- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición de Meloxicam 15mg tableta, realizada por el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, **no se encuentra justificada** para el tratamiento de enfermedades inflamatorias que cursan son dolor, ya que existen otras alternativas mas costo efectivas consideradas en el PNME.

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICA

1. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2007. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd/>
2. World Health Organization 2005. WHO Essential Drug List N° 14. Medicamentos esenciales 14th edición (marzo de 2005).
3. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.
4. Drugdex Evaluations. Micromedex® Healthcare Series. Meloxicam. Ibuprofen. Naproxen en <http://www.thomsonhc.com> Accesado en Febrero 2007.
5. USP DI® Drug Information for the Health Care Professional. Micromedex® Healthcare Series. Meloxicam en <http://www.thomsonhc.com>. Accesado en Febrero 2007.
6. Food and Drug Administration: Meloxicam. Accesado en Febrero 2007 en <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/020938s017,021530s005lbl.pdf>
7. British National Formulary. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Accesado Febrero del 2007.
8. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/aplicaciones/Perudis/listado-b.asp>. Accesado en Febrero 2007.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

9. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Precios de Adquisición SISMED-DAUM. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Al 31 de Julio del 2006.
10. Van Hecken A., et al. Comparative Inhibitory Activity of Rofecoxib, Meloxicam, Diclofenac, Ibuprofen, and Naproxen on COX-2 versus COX-1 in Healthy Volunteers. *Journal of Clinical Pharmacology* 2000; 40:1109-1120.
11. Richy F., et al. Time dependent risk of GI complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2004;63:759-766.
12. McAfee J., et al. Olecranon and Prepatellar Bursitis Diagnosis and Treatment. *The Western Journal of Medicine* 1988; 149:607-610
13. Green S., et al. Efficacy selection criteria, outcome assessment, and trials of interventions for painful shoulder: Systematic review of randomised controlled. *BMJ* 1998;316:354-360.
14. Salzman K., et al. Upper Extremity Bursitis. *American Family Physician* 1997;56(7):1797-1806.
15. Yocum D., et al. 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.
16. Lanes S., et al. Baseline Risk of GI Disorders Among New Users of Meloxicam, Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen and Indomethacin. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2000; 9:113-117.
17. Furst D., et al. Dose Response and Safety of Meloxicam Up to 22.5mg Daily in Rheumatoid Arthritis: A 12 Week Multicenter, Double Blind, Dose Response Study versus Placebo and Diclofenac. *The Journal of Rheumatology* 2002; 29:436-446.
18. Chou R, Helfand M, Peterson K, Dana T, Roberts C. Comparative Effectiveness and Safety of Analgesics for Osteoarthritis. Comparative Effectiveness Review No. 4. (Prepared by the Oregon Evidence-based Practice Center) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. September 2006. Disponible en: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
19. Schoenfeld P. GI Safety Profile of Meloxicam: A Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *The American Journal of Medicine* 1999; 107(6A):48S – 54S.
20. Singh G., et al. Risk of Serious Upper GI and Cardiovascular Thromboembolic Complications with Meloxicam. *The American Journal of Medicine* 2004; 117:100-106.
21. Hooper L., et al. The effectiveness of five strategies for the prevention of GI toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. *BMJ* 2004;329-948.
22. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Precios de Adquisición SISMED-DAUM. Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. Al 30 de noviembre del 2006.
23. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Precios de Adquisición SISMED-DAUM. Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Al 30 de noviembre del 2006.

Lima 28 de Febrero de 2007.

SVL/RRT/rrt