BOLETÍN INFORMATIVO N º 13

**NIMESULIDA**: **FARMACOVIGILANCIA, EFECTOS ADVERSOS Y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS GENERALES**

Centro de Información sobre Medicamentos

Dpto de Farmacia - Facultad de Cs. Químicas

Universidad Nacional de Córdoba

   Caffaratti, M. Briñón M.C

***- Julio 2002-***

**INTRODUCCIÓN**

La nimesulida es un analgésico, antiinflamatorio no esteroideo (AINEs) y antipirético, con un grupo funcional sulfonamida y similitud estructural al fenoprofeno. Actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, a través de un bloqueo de la ciclooxigenasa (COX). Presenta un cierto grado de selectividad hacia la COX-2 (inducible), en relación a la COX-1 (constitucional).1

La nimesulida ha mostrado una eficacia similar a otros AINEs, aunque los estudios disponibles son insuficientes para establecer su seguridad comparada con los demás AINEs, especialmente a largo plazo. Parece por tanto prematuro, extrapolar a la práctica clínica la posibilidad de una mejor tolerancia gastrointestinal, basada en su acción selectiva sobre la COX-2; ya que hay circunstancias que podrían modificar las suposiciones iniciales. Además, su costo es superior al de otros AINEs sobre los que se dispone de mayor experiencia clínica,2y no se encuentra dentro del listado de principios activos aprobados por la FDA (US Food and Drug Administration).3

El uso de nimesulida se asocia a un mayor riesgo (en términos de frecuencia y gravedad) de inducir lesiones hepáticas, en relación con otros AINEs.4Además, la evidencia científica disponible no demuestra que nimesulida pueda considerarse un AINE con un menor potencial de producir hemorragias y perforaciones gastrointestinales. Basándose en lo anterior, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano ha recomendado a la Agencia Española del Medicamento que suspenda en forma temporal la comercialización de las especialidades farmacéuticas autorizadas en España que incluyen en su composición a la nimesulida, hasta que el Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP) de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos se pronuncie al respecto.4

**FARMACOVIGILANCIA**

   En 1999, a través del WHO ADR Newsletter se comunica que el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNF) ha recibido desde 1993, 17 informes de reacciones adversas referidos a nimesulida. Las más frecuentes fueron a nivel dérmico (5) y hepático (4).5

   En el año 2001, el WHO PHARMACEUTICALS NEWSLETTER publica que un total de 17 informes de reacciones adversas a nivel hepático, estaban vinculados con el uso de nimesulida. De estos casos 8 involucran hepatitis y 9 incremento de los niveles de enzimas hepáticas.

De acuerdo con los informes publicados, nimesulida puede causar tanto necrosis hepatocelular como colestasis hepática. También se han informado casos fatales de daño hepático.

La fichas técnicas de especialidades medicinales que contienen nimesulida fueron actualizadas a comienzos del 2000, debido a los efectos adversos observados a nivel hepático.6

   En marzo de este año, un Estado Miembro de la Unión Europea -Finlandia- ha suspendido la comercialización de nimesulida debido a los casos graves de hepatotoxicidad.4

   En mayo de este año, la Agencia Española del Medicamento comunica la suspensión cautelar de la comercialización de nimesulida en España. A raíz de la decisión de Finlandia, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano -órgano consultivo de la Agencia Española del Medicamento- ha reevaluado el perfil de seguridad de nimesulida. La conclusión del Comité es que el uso de nimesulida se asocia a un mayor riesgo (en términos de frecuencia y gravedad) de inducir lesiones hepáticas, en comparación con otros AINEs. El mecanismo de producción de estas reacciones parece ser de tipo idiosincrásico, no ligado a la dosis, y por tanto difícilmente predecible. Por otra parte, la evidencia científica disponible no demuestra que nimesulida pueda ser considerado un AINE con un menor potencial de producir hemorragias y perforaciones gastrointestinales. Basándose en todo lo anterior, el Comité ha recomendado a la Agencia que suspenda de forma temporal la autorización de comercialización de las especialidades farmacéuticas autorizadas en España, que incluyen en su composición a la nimesulida, hasta que el Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP) de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos se pronuncie al respecto.4

**Situación en Argentina**

   En el año 2000 se publica un trabajo realizado por la Cátedra de Clínica Médica, Hospital Escuela Eva Perón y por el Servicio de Gastroenterología, Hospital Provincial del Centenario, Universidad Nacional de Rosario, Argentina; con el siguiente contenido: “La nimesulida es un fármaco antiinflamatorio y antipirético que también posee actividad antiagregante plaquetaria. No está comercializada todavía en los Estados Unidos y recientemente ha comenzado su uso en algunos países de Europa. En la Argentina se comercializa desde 1986 y es utilizada en forma masiva por reumatólogos, traumatólogos y clínicos. Nuestro grupo fue el primero en comunicar una serie de 12 pacientes con toxicidad hepática, que fueron vistos durante un período de 10 años (1987-1997), caracterizados en su mayoría, por presentar un cuadro predominantemente colestásico. Luego, autores belgas reportaron las características clínicas e histológicas de 6 pacientes con hepatotoxicidad por nimesulida. Describen necrosis hepatocelular en 4 casos y colestasis pura en dos de ellos, proponiendo en algunos pacientes un mecanismo idiosincrásico metabólico y en otros uno de tipo inmunológico. La recuperación fue completa en todos los casos y no se observaron signos de insuficiencia hepática en ninguno de los pacientes estudiados. Nuestra impresión es que, si bien la nimesulida es un fármaco relativamente seguro, tras diclofenac, parece ser la causa más frecuente de hepatitis por AINE en nuestro medio. Debe recordarse que sólo existen pocos casos comunicados en la bibliografía debido a la falta de utilización del fármaco en Estados Unidos y en varios países europeos. Dada la gravedad del compromiso hepático en algunos pacientes tratados con AINE, el médico debería controlar las transaminasas de forma periódica en todos los pacientes que ingieren este tipo de compuestos, sobre todo en aquellos que poseen mayor potencial hepatotóxico”.7

   En la actualidad la nimesulida se comercializa en la Argentina, y el ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica), la está estudiando, pero aún este organismo no ha emitido ninguna notificación al respecto. Desde el departamento de farmacovigilancia de ANMAT, se solicita además a los profesionales que utilicen este medicamento comunicar cualquier reacción adversa del mismo.8

**Precauciones y advertencias9**

Los pacientes que presenten resultados previos de laboratorio anormales en parámetros de la función hepática no deben ser tratados con nimesulida y a aquellos pacientes que desarrollen síntomas compatibles con una alteración hepática durante el tratamiento con nimesulida (p.e. anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, oscurecimiento de la orina o ictericia) se les suspenderá el tratamiento y serán cuidadosamente vigilados. Estos pacientes no deben volver a ser tratados con nimesulida. Algunos casos de hepatotoxicidad han aparecido tras tratamientos de duración inferior a un mes.

Además, como ocurre con otros AINEs, nimesulida no debe utilizarse en pacientes con historial clínico de úlcera péptica y enfermedad inflamatoria intestinal. En las raras ocasiones en que los pacientes tratados con nimesulida presenten hemorragia gastrointestinal o ulceraciones, debe interrumpirse la administración del fármaco.9

**Reacciones Adversas**

* A nivel hepato-biliar se han detectado alteraciones en los parámetros hepáticos (transaminasas, fosfatasa alcalina y gamma glutamil transpeptidasa), la mayoría transitorias y reversibles. También se han notificado casos graves de reacciones hepáticas, incluyendo casos de colestasis y hepatitis fulminante, en muy raras ocasiones con desenlace fatal.9
* La nimesulida ha demostrado buena tolerancia, presentando generalmente reacciones adversas moderadas y transitorias. Entre las más frecuentes podemos encontrar a las gastrointestinales (dolor, pirosis, náuseas, diarrea, vómitos), dermatológicas (erupción, prurito, eritema, rubefacción, edema facial, sudación), y neurológicas (vértigo, somnolencia, cefalea, hiperexcitabilidad). Se ha descripto algún caso aislado de púrpura trombocitopénica, estomatitis y hemorragia gastrointestinal. Los datos sobre su toxicidad hepática y renal, son contradictorios. Los estudios comparativos con otros AINEs, muestran en sumayoría una toxicidad gastrointestinal similar; si bien, en algunos casos, se ha observado una incidencia ligeramente inferior con nimesulida. En cualquier caso, la totalidad de los estudios comparativos disponibles, se han realizado a corto plazo y con un escaso número de pacientes.2

**Listado de reacciones adversas extraído de Base de datos BIAM10**

|  |  |
| --- | --- |
| NáuseasVómitosDolor epigástricoDiarreaConstipaciónÚlcera gastroduodenalHemorragia digestivaPruritoErupción cutáneaCrisis de asmaCefalea | VértigoSomnolenciaAumento de transaminasasHepatitisHepatitis mixtaHepatitis citolíticaHepatitis fulminanteHepatitis agudaInsuficiencia renal agudaOligohidramnios |

**Contraindicaciones**10

1-Embarazo

2-Lactancia

3-Hipersensibilidad a la sustancia.

4-Úlcera gastroduodenal

5-Insuficiencia renal severa

6-Insuficiencia hepatocelular

7-Niños



**Información General Adicional**

*Denominación química*: N-(4-Nitro-2-fenoxifenil)metanosulfonamida.

*Composición cuantitativa*: H 3,92%, C 50,64%, N 9,09%, O 25,95%, S 10,40%

*Fórmula empírica*: C13H12N2O5S

*Peso molecular:*308,31

*Código del Chemical Abstracts:* 51803-78-2

*Actividad Farmacológica:*Antipirético, inhibidor de la síntesis de prostaglandinas (ciclooxigenasa), antiinflamatorio, analgésico.

**Mecanismo de Acción**1

Analgésico, antiinflamatorio no esteroideo y antipirético, con un grupo funcional sulfonamida y similitud estructural al fenoprofeno.

Actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, a través de un bloqueo de la ciclooxigenasa (COX). Presenta un cierto grado de selectividad hacia la COX-2 (inducible), en relación a la COX-1 (constitucional).

Se ha observado que parte de su efecto se debe a la capacidad de eliminar radicales superóxidos producidos por los linfocitos en el lugar de la inflamación.

**Farmacocinética1**

      Vía oral: Se absorbe bien por vía oral, alcanzando una concentración sérica máxima al cabo de 1-2 h y una duración de acción de 6-8 h.

      Los alimentos no modifican la absorción oral

      Su volumen aparente de distribución (Vd) es de 0,19-0,35 l/kg.

      El grado de unión a proteínas plasmáticas es del 99%. Es metabolizado ampliamente en el hígado dando lugar en su mayoría a 4-hidroxinimesulida con actividad biológica significativa.

      Es eliminado en un 70% con la orina en forma metabolizada y en heces en un 20% aproximadamente, del 1 al 3% de la dosis se excreta inalterada por la orina. Su tiempo de vida media de eliminación es de 5-7 horas (dosis única) y de 25 h (multidosis).

**Indicaciones1**

      Tratamiento sintomático del dolor de corta duración o inflamación postoperatoria o postraumática.

      Dismenorrea.

      Fiebre.

**Posología1**

      Dolor o inflamación postoperatorio o postraumático (adultos, oral): 100 mg/12 h; incrementar en caso necesario hasta 200mg/12 h, durante 14 días como máximo.

      Fiebre (adultos, oral): 100 mg/12 horas.

      Dismenorrea (adultos, oral): 100mg/12 horas, comenzando 3-5 días antes de la menstruación.

      Especificaciones para la administración del medicamento: Administrar conjuntamente con agua o zumos durante una comida

**Interacciones1**

      *Anticoagulantes orales* *(Warfarina):*hay un estudio en el que se ha registrado posible incremento del efecto anticoagulante, por desplazamiento de su unión a proteínas plasmáticas.

      *Antihipertensivos*: se ha observado que algunos antiinflamatorios no esteroideos (flurbiprofeno, indometacina), pueden dar lugar a una disminución de la acción antihipertensiva, debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

      *Furosemida*: hay un estudio donde se ha registrado una disminución (25%) de los niveles plasmáticos de furosemida.

      *Metotrexato*: se ha observado que algunos antiinflamatorios no esteroideos (indometacina, naproxeno), pueden dar lugar a un aumento de la toxicidad, por inhibición competitiva del mecanismo de excreción renal.

      *Sales de litio*: se ha observado que algunos antiinflamatorios no esteroideos (indometacina, piroxicam), pueden dar lugar a un aumento de la toxicidad por reducción de la eliminación de litio, debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

**Embarazo1**

Los estudios en animales con diversos AINEs han registrado distocia, aumento de la pérdida post-implantación y retraso en el parto. No existen estudios adecuados y bien controlados en humanos. No parece que el uso ocasional, salvo poco antes del parto, produzca efectos adversos fetales. No obstante, con el uso crónico durante el 3º trimestre, podrían producir teóricamente cierre prematuro del ductus arterioso del feto, por inhibición de la síntesis de prostaglandinas. También pueden producir efecto antiagregante plaquetario, que podría complicar o prolongar la hemorragia materna y predisponer al recién nacido. Antes del parto, pueden reducir e incluso anular la contractilidad uterina, retrasando el parto y prolongando la gestación. El uso de estos fármacos, especialmente durante el tercer trimestre, sólo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras.

**Lactancia1**

Se desconoce si este fármaco se excreta con la leche materna, no obstante, la mayoría de los AINEs se excretan en cantidades variables con la misma. A causa de los posibles efectos adversos en el recién nacido, se recomienda vigilancia especial del mismo y precaución en el uso en madres en el período de lactancia.

**Uso en niños1**

La administración oral en niños de 6 meses a 8 años ha demostrado ser efectiva en fiebre secundaria debida a infección aguda del tracto respiratorio. La administración rectal ha resultado efectiva en niños de 4-12 años con dolor postoperatorio e inflamación, además también es efectiva en niños con fiebre y/o dolor por otras causas. A causa de que no existe experimentación clínica suficiente, el uso de nimesulida no se recomienda en niños menores de 15 años.

**Intoxicación y su tratamiento1**

Posible agravamiento de los efectos adversos normalmente observados con el fármaco, en especial en lo que se refiere a los efectos digestivos (úlcera, hemorragia digestiva, etc). No existe ningún antídoto específico. Los efectos digestivos pueden ser tratados convencionalmente.

**BIBLIOGRAFÍA**

1.      Base de datos del medicamento del Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España<http://www.cof.es/bot/>

2.      Ficha de Novedad Terapéutica: NIMESULIDA*CADIME.EASP.*

3.      FDA. CDER New and Generic Drug Approvals: 1998-2002 Acceso: 2/07/02. Disponible On line: http://www.fda.gov/cder/approval/index.htm

4.      Nota informativa de la Agencia Española del Medicamento sobre Nimesulida. Acceso: 1/07/02. Disponible On line: <http://www.sefh.es/alertas/nimesulida.htm>

5.      Informes de reacciones adversas de nimesulida al Centro Nacional de Farmacovigilancia.WHO ADR Newsletter*1999:2, page 6*

6.      WHO PHARMACEUTICALS NEWSLETTERprepared in collaboration with the WHO Collaborating Centre for International Drug MonitoringNo. 1, 2001<http://www.who.int/medicines/library/pnewslet/npn0101.html>

7.      F. Bessone**,** H. Tanno**,** Hepatotoxicidad inducida por antiinflamatorios no esteroides*Gastroenterol Hepatol.*2000*; 23: 200-205*Disponible en:<http://db.doyma.es/cgibin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.pubmed_full?rev=14&vol=23&num=4&pag=200>

8.      Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. ANMAT Responde.Tel:0800-3331234

9.      Alerta sobre Nimesulida. Acción Internacional para la Salud. Acceso: 28/06/02 Disponible en:<http://ekeko2.rcp.net.pe/AIS-LAC/noticias/Nimes2.htm>

10.  Base de datos BIAM <http://www2.biam2.org/acceuil.html> Búsqueda realizada el 1/07/02

11. Alfabeta SACIFyS. AlfaBETA.net Manual Farmacéutico On Line. [en línea]. Bs. As. Argentina. Alfa-Beta Ediciones. Última Actualización: Acceso: Disponible en:[http://www.alfabeta.net](http://www.alfabeta.net/)

ANEXO

Datos de bibliografía referida a efectos adversos de nimesulida a nivel hepático

1.      Nimesulide-induced acute hepatitis: evidence from six cases. *Journal of Hepatology*, 1998, Vol. 29 (1), pp. 135-141.

2.      Adverse Drug Reactions Related to the Use of NSAIDs with a Focus on Nimesulide. *Drug Safety*, 2001, Volume 24 (14), pp 1081-1090.

3.      Fatal hepatitis and renal failure during treatment with nimesulide. *Journal of Internal Medicine*, 2000, Volume 247 (1), pp 153-155.

4.      COX 2 inhibitor and fulminant hepatic failure. *The Lancet,*1999, Volume 353(9146),pp 40-41

5.      Cholestatic hepatitis in association with celecoxib, *British Medical Journal,*2001, Volume 323(7303) pp 23

6.      Hepatotoxicidad inducida por antiinflamatorios no esteroides. Hospital Escuela Eva Perón. Cátedra de Clínica Médica.Servicio de Gastroenterología. Hospital Provincial del Centenario. Universidad Nacional de Rosario. Argentina.

7.      Hepatitis aguda por nimesulida. Servicio de Farmacia y Sección de Aparato Digestivo. Hospital Santa María del Rosell. Cartagena. Murcia.

8.      Toxicidad hepática fatal secundaria a nimesulida. Boletín Informativo del departamento. Año 1, Nº 7, Buenos Aires, Febrero 2002 Acceso: 28/06/02 Disponible on line:http://www.pami.org.ar/medicamentos/boletines/boletin%207.htm.

9.      Espectros clínicos asociado a toxicidad hepática por Nimesulida. Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado. Acceso: 28/06/02. Disponible on line:<http://www.aaeeh.org.ar/rco_agosto.htm>

10. Hepatitis tóxica por Nimesulida.Servicio de Clínica Médica. Sanatorio Delta. Rosario, Sta. Fe. Argentina