



Red CIMLAC INFORMA

Boletín Informativo de la Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe. Año III - Número 05 - Marzo/2017

Cómo citar este informe: Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe. Hepatotoxicidad grave asociada con el uso de nimesulida: Suficiente evidencia para recomendar su retiro del mercado latinoamericano. Red CIMLAC Informa. Marzo 2017; Año IV (5): 1-12. Disponible en: http://web2.redcimlac.org/index.php?option=com_content&view=section&layout=blog&id=9&Itemid=89

Hepatotoxicidad grave asociada con el uso de nimesulida *Suficiente evidencia para recomendar su retiro del mercado latinoamericano*

Introducción

La hepatotoxicidad inducida por medicamentos se está convirtiendo en un problema de salud pública, si bien no se conoce su incidencia exacta, algunos trabajos reportan 14 casos cada 100.00 habitantes. El daño hepático inducido por medicamentos representa alrededor del 10% de los casos de fallo hepático agudo a nivel mundial. Otro dato importante es que los fármacos han alcanzado el primer puesto como causa de fallo hepático fulminante (FHF) tanto en Estados Unidos como en Europa ^(1,2).

La nimesulida es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo con el cual, en los últimos años se han reportado trastornos hepáticos graves asociados a su uso que llevaron a la suspensión de su comercialización en distintos países.

En los países latinoamericanos, nimesulida representa un caso particular, debido a que las medidas regulatorias tomadas por agencias sanitarias varían entre los diferentes países y no existe uniformidad en cuanto a las restricciones tomadas para disminuir el riesgo de hepatotoxicidad.

Dentro de los objetivos de la Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (REDCIMLAC), se encuentra promover el uso racional de medicamentos. Por tal motivo, se realizó una revisión sobre la seguridad de nimesulida que se resume en este informe, con el propósito de proponer recomendaciones acerca del uso de nimesulida.

Mecanismo de hepatotoxicidad de nimesulida

La lesión hepática por nimesulida se produce por un mecanismo idiosincrásico metabólico, el cual es independiente de la dosis administrada y dependiente del paciente. La existencia de vías metabólicas aberrantes (prevalencia de la variante metabólica) permite la formación de metabolitos causantes de hepatotoxicidad (4-hidroxi-nimesulida) que se acumulan. Esta teoría queda avalada por un largo período de latencia hasta la aparición de los síntomas en ausencia de manifestaciones alérgicas.

Otro posible mecanismo sería la conversión de antígenos hepáticos en neoantígenos que provo-

carían una reacción inmunoalérgica por mecanismo inmunológico, esta teoría queda avalada por la presencia de eosinofilia periférica asociada a eosinofilia tisular⁽³⁾.

Las manifestaciones de la hepatotoxicidad provocada por nimesulida, identificadas hasta el momento, son de dos tipos: colestasis y necrosis hepatocelular, patrón que difiere en su distribución según sexo. En el sexo femenino la lesión histológica predominante es la necrosis hepatocelular con infiltrado mononuclear; mientras que en el sexo masculino la lesión es de tipo colestásico con daño histológico en la zona centrolobulillar⁽³⁾. La localización centrolobulillar de las lesiones inducidas por nimesulida refleja la gran actividad en este territorio parenquimatoso del citocromo p450, sistema metabolizador de fármacos que es responsable de la conversión del fármaco a sus metabolitos hepatotóxicos⁽⁴⁾.

Se señala que el tiempo de latencia para la hepatotoxicidad es impredecible ya que se han descrito casos de hepatitis fatal ocurrida después de 8 meses de tratamiento y otros después de tan solo 5

Sigue en página 2



RED CIMLAC

Red de Centros de
Información de Medicamentos de
Latinoamérica y el Caribe
DURG La • OPS/OMS

EXPEDIENTE

Pamela Alejandra Saavedra
Presidente

Liliana Barajas
Secretaria

COMITÉ EDITORIAL

Dulce María Calvo Barbado
(Cuba) - Editora Jefa

Martín Cañás
(Argentina)

José Julián López
(Colombia)

Carlos Fuentes Martínez
(Nicaragua)

Pamela Alejandra Saavedra
(Brasil)

DISEÑO GRÁFICO

Kiko Nascimento

REVISIÓN

Liliana Barajas
Mariana Caffaratti

PAÍSES MIEMBROS

Argentina, Bolivia, Brasil, Chile,
Colombia, Costa Rica, Cuba,
Ecuador, El Salvador, Guatemala,
México, Nicaragua, Panamá,
Paraguay, Perú, Uruguay y
Venezuela.

SECCIÓN DE CARTAS DEL LECTOR

Con la intención de mejorar
nuestra comunicación con usted,
abrimos espacio para publicación
de cartas dirigidas al Comité
Editorial. Las mismas deben ser
enviadas para:
redcimlac@gmail.com

HOME: web2.redcimlac.org



Las informaciones independientes aquí
vinculadas son de responsabilidad de sus
autores y no expresan la opinión de Red
CIMLAC en relación a los temas publicados.

Editorial

La RedCIMLAC es una red consolidada que se preocupa por el uso racional y la seguridad de los medicamentos en la región latinoamericana. A través de su grupo de trabajo sobre evaluación de medicamentos (GEM) comenzó la tarea de detectar y elaborar un listado de medicamentos para después evaluarlos a través de las evidencias reportadas en la literatura en materia de eficacia y seguridad, según corresponda.

El primer medicamento evaluado por el GEM fue la nimesulida. Esta representa un caso particular, debido a que no existe uniformidad en las acciones tomadas por las autoridades sanitarias

de diferentes países, para reducir el riesgo de hepatotoxicidad.

Es así que en este quinto número del Boletín Red CIMLAC informa, celebramos la publicación del resultado de la evaluación de la nimesulida por el GEM, por motivo doble. En primer lugar por cumplir con una de las máximas aspiraciones de nuestra Red, es decir culminar el trabajo colaborativo del conjunto de los CIMs y en segundo término por poder poner a disposición pública este material de referencia con información independiente que facilite las recomendaciones acerca del uso de este medicamento por las agencias regulatorias de la región.

viene de la página 1

días⁽⁵⁾. El daño hepático ocurre en los primeros 15 días en el 31% de los casos, entre 16 y 29 días en el 14% de los casos y luego de 30 días en el 37% de los casos; en el 18 % de los casos no se describe relación de temporalidad⁽⁶⁾.

Revisión de estudios clínicos

Para el análisis de la evidencia disponible, se realizó una búsqueda en Medline utilizando las palabras claves: *Cohort Studies, Case Control Studies, Observational Studies, hepatotoxicity, liver injury y nimesulide*. Combinadas en diversas estrategias y utilizando los filtros metodológicos (*clinical queries*), aportaron como resultado 33 trabajos. De ellos, sólo 14 estaban relacionados a hepatotoxicidad por nimesulida (Anexo 1). En estos 14 estudios se aplicaron las reglas de la literatura crítica por medio del uso de las guías *Critical Appraisal Skills Programme Español (CASPe)*⁽⁷⁾, para estudios de cohortes y para estudios de casos

y controles, y como resultado se seleccionaron dos artículos considerados pertinentes y de adecuada calidad: Traversa (2003)⁽⁸⁾ y Donati (2016)⁽⁹⁾.

Traversa y colaboradores (2003) realizaron un estudio de caso-controles anidado en una cohorte, con el objetivo de comparar la incidencia de hepatotoxicidad aguda de nimesulida en relación a otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE). La cohorte incluyó 3.127 hepatopatías, de las cuales 819 usaron AINE y 176 casos de hepatopatías se atribuyeron al consumo de AINE. De los 176 casos, 47 correspondieron a hepatotoxicidad por nimesulida. En comparación con los otros AINE en todas la hepatopatías la nimesulida presentó mayor tasa de riesgo ajustada por sexo y edad, OR 1.3 (IC 95% 0.7-2.3)⁽⁸⁾. El resultado del estudio demostró que el riesgo de daño hepático grave fue casi dos veces mayor en pacientes tratados con nimesulida que en

aquellos que utilizaban otros AINEs: El Riesgo Relativo estimado ajustado por edad y sexo fue de 1.9 (IC 95% 1,1-3,8).

Donati y colaboradores realizaron un estudio multicéntrico de casos y controles entre 2010 y 2014, cuyo objetivo fue estimar el riesgo de lesión hepática aguda con nimesulida y otros AINE en relación a controles. El riesgo

de presentar una lesión hepática aguda fue mayor en el grupo de AINE que el grupo control (OR ajustada 1.69 IC 95% 1.21-2.37). Los pacientes que usaron nimesulida fueron 30 casos y 184 controles. El riesgo para nimesulida presentó un OR ajustado de 2.1 (IC 95% 1.28-3.47) en relación a otros AINE, siendo este resultado estadísticamente sig-

nificativo⁽⁹⁾.

De los resultados aportados por estos estudios (Anexo 2), vemos una concordancia en la incidencia de hepatopatías por AINE (1/100.000 Traversa y cols. y 2/100.000 Donati y cols.) así como en el hecho de que el riesgo es mayor con el uso de nimesulida respecto al uso de otros AINE, siendo hasta dos veces mayor según lo reportado en el estudio de

Estudios observacionales documentan mayor riesgo de hepatotoxicidad de nimesulida respecto a otros AINE

Situación en agencias reguladoras de países con altos estándares normativos

Se realizó una búsqueda de información en agencias sanitarias de países con altos estándares normativos. Entre estas están Europa - Agencia Europea de Medicamentos (EMA), España - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Francia - Agencia Nacional para la Seguridad del Medicamento (ANSM), Reino Unido - Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA), Estados Unidos - Food Drug Administration (FDA), Canadá - Health Canada, Australia - Therapeutic Goods Administration y Nueva Zelanda (TGA) y New Zealand - Medicines and Medical Devices Safety Authority (Medsafe).

Con respecto a la aprobación de su comercialización, nimesulida nunca fue aprobada en Estados Unidos de América, Reino Unido, Canadá, Australia y Nueva Zelanda, debido a la preocupación por su perfil de seguridad⁽¹⁰⁾.

Entre las agencias europeas de referencia que sí aprobaron su comercialización se encuentran España y Francia, pero ambas posteriormente suspendieron la misma. La medida regulatoria de AEMPS fue una suspensión cautelar de la comercialización de nimesulida en 2002, porque su uso se

asoció a un mayor riesgo, según frecuencia y gravedad, de inducir lesiones hepáticas en comparación con otros AINE. Se hizo hincapié en que estas reacciones fueron de tipo idiosincrásico, no ligadas a la dosis, y por tanto difícilmente predecibles⁽¹¹⁾.

En 2011 el Comité Francés de fármaco-economía dio de baja a medicamentos que contenían en su formulación nimesulida de la lista de medicamentos aprobados para reembolso y uso institucional, con la intención de reducir el número de prescripciones. Esto generó que las compañías farmacéuticas suspendieran su venta en Francia a finales del 2013⁽¹²⁾.

En Francia la *Revue Prescrire* publicó una reevaluación del perfil de seguridad de nimesulida con base a los reportes de efectos adversos hepáticos brindados por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (*The Committee for Medical Products for Human Use - CHMP*), además de una exhaustiva revisión de la literatura y bases de datos europeas de farmacovigilancia. El análisis de los reportes de los 574 casos del CHMP mostró que las lesiones hepáticas (colestasis, ictericia, insuficiencia hepática, hepatitis e incluso la muerte por falla hepática) fueron superiores que para los COX 2⁽¹³⁾.

La EMA, luego de evaluar la seguridad hepática de nimesulida en 2007 a través del CHMP, determinó que la relación beneficio/riesgo continuaba siendo favorable, y mantuvo la comercialización de nimesulida, a pesar del retiro de circulación establecido por España y Finlandia. Se recomendó que su uso fuera restringido a no más de 15 días, que se removieran las presentaciones conteniendo más de 30 dosis, y se añadió como contraindicación en su prospecto a los pacientes con problemas hepáticos⁽¹⁴⁾.

Sin embargo, la asociación internacional de boletines de medicamentos (*International Society of Drug Bulletins - ISBD*) estableció que la conclusión de la EMA fue imprecisa y limitada, pues admitió que la hepatotoxicidad asociada a nimesulida fue superior que para el resto de los AINE, y asumió que con las limitaciones citadas se podía utilizar nimesulida sin preocupación por el riesgo. La ISBD consideró estas medidas ineficaces y juzgó inaceptable comercializar un fármaco con una relación beneficio/riesgo no favorable⁽¹⁵⁾.

En 2012 la EMA divulgó la conclusión de su revisión sobre la seguridad de nimesulida y determinó que, en comparación a otros AINE, se asoció a mayor riesgo de toxicidad hepática. Sin embargo, la relación beneficio/riesgo se ha mantenido positiva para esta

agencia, y se mantuvo el uso para el dolor agudo y la dismenorrea, no así para osteoartritis⁽¹⁶⁾.

En otras agencias europeas como Finlandia se suspendió la

comercialización de nimesulida⁽¹⁷⁾, mientras que en Portugal e Italia su comercialización está limitada a no más de 7 o 15 días respectivamente, para el tratamiento del

dolor agudo y en dismenorrea, con una dosis máxima diaria de 200mg, y siempre después de la valoración del médico en cada paciente concreto^(18, 19).

Nimesulida no fue aprobada para su comercialización en Estados Unidos de América, Reino Unido, Canadá, Australia y Nueva Zelanda. Finlandia, España y Francia suspendieron su comercialización.

Diferentes medidas regulatorias en Latinoamérica

De la información obtenida a partir de las cinco Agencias Reguladoras consideradas de referencia regional, entre las que se encuentran Cuba-CECMED, Argentina-ANMAT, Brasil-ANVISA, México-COFEPRIS y Colombia-INVIMA, se destaca que en Cuba nimesulida nunca fue registrada⁽²⁰⁾. En 2009, Argentina suspendió la comercialización de todas las especialidades médicas que contenían nimesulida⁽²¹⁾, mientras que Brasil, México y Colombia, contraindicaron su uso en menores de 12 años y emitieron recomendaciones para su uso en la

población adulta en los años 2005, 2012 y 2013, respectivamente⁽²²⁻²⁴⁾.

Con respecto a la información recogida de otras agencias latinoamericanas, se reporta que en Perú, Paraguay y Panamá nimesulida se retiró definitivamente del mercado en 2007, 2011 y 2015, respectivamente⁽²⁵⁻²⁷⁾.

Otros países de la región han establecido distintas medidas regulatorias. En Uruguay en 1997 se cambió la condición de venta a "medicamento bajo prescripción médica y en 2003 se retiró el registro de presentaciones de 400 mg⁽²⁸⁾. En Chile en 2004 se retiraron los registros de las pre-

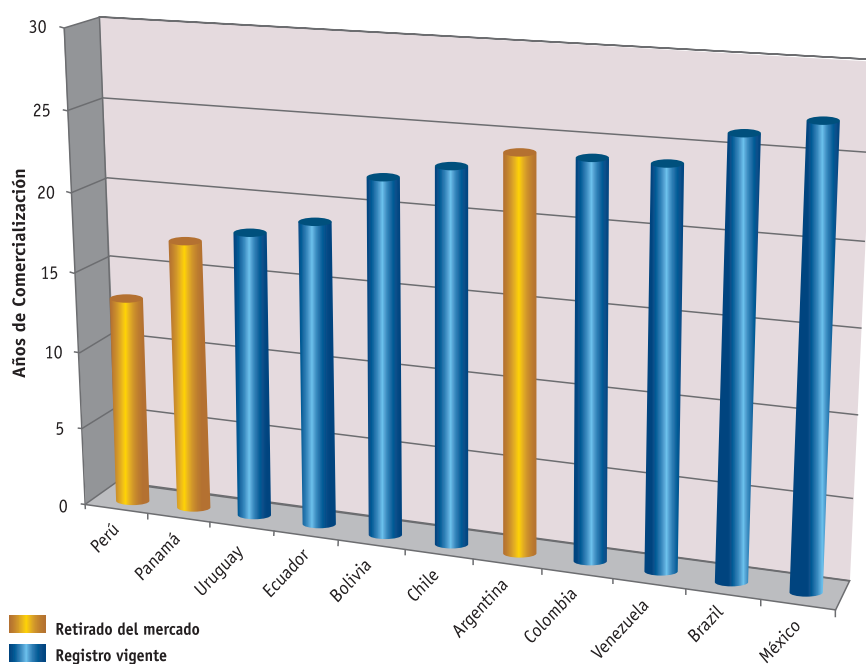
sentaciones pediátricas y aquellas formulaciones con potencia superior a 100 mg⁽²⁹⁾. En Venezuela en 2005 y en Ecuador en 2011 se retiraron las presentaciones para uso pediátrico^(30, 31).

Según la información obtenida de Bolivia y el Salvador se encuentran registradas presentaciones 100mg y 200mg, 100mg y 50mg/mL, respectivamente^(32, 33). Hasta el momento no disponemos de información de que se haya tomado alguna medida para restringir el uso.

En el siguiente recuadro se pueden observar las principales medidas tomadas por distintas agencias latinoamericanas:

Recuadro 1. Principales medidas regulatorias tomadas por distintas agencias latinoamericanas.

Año	País	Principales medidas regulatorias en Latinoamérica
2003	Uruguay	- Cancela registros de nimesulida oral 400 mg
2004	Chile	- Restringe su uso en población pediátrica - Cancela registros de nimesulida oral 200 mg - Retira formulaciones pediátricas
2005	Brasil	- Restringe su uso en población pediátrica - Cancela registros de nimesulida oral 200 mg
2005	Venezuela	- Restringe uso en población pediátrica - Retira formulaciones pediátricas
2007	Perú	- Retira del mercado
2009	Argentina	- Retira del mercado
2011	Paraguay	- Retira del mercado
2011	Ecuador	- Restringe su uso en población pediátrica
2012	México	- Restringe su uso en población pediátrica - Contraindica su uso en pacientes con problemas hepáticos - Limita su uso a un período menor de 10 días - Restringe uso en osteoartritis
2013	Colombia	- Restringe su uso en osteoartritis - Restringe su uso en población pediátrica - Limita su uso a un período menor de 15 días
2015	Panamá	- Retira del mercado

Gráfico 1. Número de años de comercialización de Nimesulida en la Región de Latinoamérica y el Caribe.

*no se disponen datos del año de comienzo de comercialización de nimesulida en Paraguay, por lo que no se incluyó dicho país en el gráfico.

En resumen, del total de 14 países que reportaron información sobre nimesulida, el 28,6% (Argentina, Panamá, Paraguay y Perú) han realizado el retiro definitivo de los registros de nimesulida, el 50% (Ecuador, Brasil, Chile, Colombia, Uruguay, Venezuela y México) realizaron retiro de las presentaciones pediátricas y se mantiene la indicación en adultos bajo recomendaciones de uso, en el 14,3% (Bolivia y El Salvador) aún se comercializa la nimesulida sin restricción o notificación reportada y el 7,1% (Cuba) no tiene antecedentes de registro en su país.

En países latinoamericanos donde continúa la comercialización, las indicaciones aprobadas que figuran en los prospectos o inserto del producto, son muy diversas y en algunos casos no son muy específicas, como por ejemplo: "actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética"^(28, 29, 35, 36) (Anexo 3).

En el gráfico 1 se puede observar el número de años de comercialización de Nimesulida en la Región de Latinoamérica y el Caribe, con un rango de 13 a 27 años siendo Cuba la excepción.

Reportes de casos de hepatotoxicidad en Latinoamérica

En Latinoamérica se han presentado casos de problemas hepáticos asociados con nimesulida, algunos con resultados fatales. Los casos fueron obtenidos a partir de una revisión de la literatura, la Base de Datos VigiBase[®](³⁷) y los reportes recibidos en los diferentes centros de farmacovigilancia de los países latinoamericanos. La mayoría de los casos habían sido publicados en la literatura científica y en menor proporción se obtuvieron casos reportados a los sistemas de farmacovigilancia.

Esta menor proporción de casos obtenidos a través de los sistemas de Farmacovigilancia era de esperar. En la región de las Américas, América Latina y el Caribe se están realizando grandes esfuerzos por documentar los eventos adversos relacionados con los medicamentos, pero estas actividades son relativamente recientes y la Farmacovigilancia es aún débil. Además, presenta las mismas deficiencias que en los países desarrollados, como la infranotificación de casos que alcanza valores de hasta el 94%^(38, 39).

Se registraron un total de 75 casos de hepatotoxicidad inducida por nimesulida en Latinoamérica⁽⁴⁰⁻⁵³⁾, distribuidos como indica la tabla 2. Los primeros casos se registraron en el año 1997 y los últimos registrados datan de 2016.

Tabla 2. Distribución de casos de hepatotoxicidad por nimesulida en Latinoamérica, a partir de las diferentes fuentes.

País/Fuente	Literatura	Vigibase [®]	Agencias	Total
Argentina	46	2		48
Brasil	1	1		2
Chile	1		7	8
Colombia			2	2
México			8	8
Uruguay	5		1	6
Venezuela			1	1

Se registraron setenta y cinco casos de hepatotoxicidad en Latinoamérica, de los cuales diez terminaron en muerte del paciente.

De los 75 casos, diez resultaron en muerte del paciente; uno por hepatitis fulminante, tres por insuficiencia hepática fulminante, uno por lesión hepática grave (necrosis hepática), dos por falla hepática severa, uno por insuficiencia hepática aguda grave y dos por insuficiencia hepática grave por

necrosis extensa y colestasis. Cabe señalar que para 13 casos no se dispone de información acerca del desenlace de la RAM.

En aquellos países latinoamericanos en los que aún se comercializa nimesulida, se observa que se han registrado casos de hepatotoxicidad en los años posteriores

a la implementación de medidas regulatorias por parte de las agencias sanitarias (Anexo 4).

El detalle de los casos clínicos de hepatotoxicidad asociados al uso de nimesulida en Latinoamérica provenientes de bases de datos y de la literatura están descritos en los Anexos 5 y 6.

Conclusiones

- La nimesulida es un fármaco con alto potencial de producir hepatotoxicidad; según estudios observacionales de calidad, el riesgo es mayor comparado con otros AINE.
- Diferentes agencias reguladoras de países europeos han suspendido la comercialización de nimesulida debido al riesgo de hepatotoxicidad. Estados Unidos, Reino Unido, Canadá, Australia y Nueva Zelanda no aprobaron su comercialización por razones de seguridad.
- En Latinoamérica existe variabilidad en las medidas regulatorias adoptadas frente a la seguridad de nimesulida.
- Existen casos documentados de hepatotoxicidad en Latinoamérica (incluso mortales) con el uso de nimesulida.
- Existen alternativas terapéuticas (otros AINE) con menor riesgo de hepatotoxicidad en los países latinoamericanos.

Recomendación

Retirar nimesulida del mercado en aquellos países latinoamericanos donde continúa autorizada su comercialización.

Esta recomendación se sustenta en:

- La evidencia sólida sobre el riesgo de hepatotoxicidad asociado al uso de nimesulida.
- La característica idiosincrática de esta reacción, lo cual la hace impredecible y no prevenible.
- Las alertas de agencias reguladoras internacionales y de grupos de expertos de la información sobre medicamentos (ISDB) respecto de este riesgo.
- Los casos documentados de hepatotoxicidad en Latinoamérica, incluso mortales.
- La existencia de otras alternativas terapéuticas de menor riesgo de hepatotoxicidad para los pacientes.

Agradecimientos:

Agradecemos la colaboración de Mariano Madurga Sanz en la revisión del texto y sus aportaciones.

Miembros de la REDCIMLAC participantes de este informe: Argentina: Mariana Caffaratti¹ y Martín Cañas², Brasil: Pamela Saavedra³, Chile: Francisca Aldunate⁴ y María Rodríguez⁴, Colombia: José Julián López⁵, Gloria Jaramillo⁶, María Alejandra Montoya⁷ y Sara Lastra⁷, Cuba: Dulce Calvo⁸, México: Liliana Barajas⁹, Nicaragua: Carlos Fuentes¹⁰, Ronald Ramirez¹¹ y Catalina Altamirano¹¹, Panamá:

Fátima Pimentel¹², Perú: Roselly Robles¹³ y Karina Gutiérrez¹³, Uruguay: Stephanie Viroga¹⁴ y Camila Ramos¹⁴.

Conflicto de intereses:

Los participantes declaran no tener conflictos de intereses.

1. CIME Centro de Información de Medicamentos, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Argentina.
2. CIMEFF Centro de Información de Medicamentos Fundación Femeba, Área de Farmacología. Federación Médica de la Provincia de Buenos Aires. Argentina.
3. CEBRIM/CFF Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos do Conselho Federal de Farmácia. Brasil.
4. Centro de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia (Ex-CENIMEF). Subdepartamento Farmacovigilancia, Agencia Nacional de Medicamentos, Instituto de Salud Pública de Chile. Chile.
5. CIMUN Centro de Información de Medicamentos de la Universidad Nacional, Universidad Nacional de Colombia. Colombia
6. CIDUA Centro de Información de Medicamentos, Facultad de Química farmacéutica de la Universidad de Antioquia. Colombia
7. CIEMTO Centro de Información y Estudios de Medicamentos y Tóxicos, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Colombia
8. CDF Centro de Información del Medicamento. Departamento de Farmacoepidemiología. MINSAP. Cuba
9. CIM-CIT UAEH Centro de Información de Medicamentos y Centro de Información Toxicológica de los Servicios Farmacéuticos de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. México
10. CIM AIS Nicaragua Acción Internacional para la Salud. Nicaragua
11. CNicFe Centro Nicaragüense de Farmacoepidemiología, UNAN León. Nicaragua
12. CIIMET Centro de Investigación e Información de Medicamentos y Tóxicos Facultad de Farmacia Universidad de Panamá. Panamá
13. CENADIM: Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Perú
14. Centro de Información de Medicamentos. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay

Bibliografía

1. Tejada F. Hepatotoxicidad por fármacos. *Rev Clín Med Fam* 2010; 3 (3): 177-191.
2. Larrey D. Hepatopatías tóxicas farmacológicas y no farmacológicas. *Tratado de medicina*, 2011 01-01, vol 15, número 3, pág 1-10
3. Montesinos S, Hallal H, Rausell V, Conesa FJ, López A. Hepatitis aguda por nimesulida. *Revista colombiana de gastroenterología*. 2001; 24(4).
4. Ferreiro C, Vivas S, Jorquera F, Domínguez AB, Espinel J, Muñoz F et al. Hepatitis tóxica por nimesulida. Presentación de un nuevo caso y revisión de la bibliografía. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2000; 23(9).
5. Aronson J.K (Ed). *Meyler's Side Effects of Drugs*, 16th Edition. USA. Waltham. Elsevier. 2016.
6. Nimesulide: patients still exposed to a risk of severe hepatitis. *Rev Prescrire*. May 2011; 20 (116): 125-6.
7. Programa de Habilidades en Lectura Crítica Español. *Critical Appraisal Skills Programme Español*. [Consultado julio 2016]. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/>
8. Traversa G., Bianchi C., Abraha I., Menniti-Ippolito F, Venegoni M. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ*. 2003 Jul 5; 327 (7405):18-22.
9. Donati M, Conforti A, Lenti MC, Capuano A, Bortolami O, Motola D, et al. Risk of acute and serious liver injury associated to nimesulide and other NSAIDs: data from drug-induced liver injury case-control study in Italy. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Jul; 82(1):238-48.
10. International Society of Drug Bulletins (ISDB): Nimesulide must be withdrawn worldwide due to serious liver damage. Comunicado de prensa. Diciembre 2007.
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota Informativa Nimesulida: Suspensión cautelar de comercialización. [Consultado julio 2016]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2002/NI_2002-03_nimesulida.htm
12. Prescrire [Internet]. Spotlight "The anti-inflammatory drug nimesulide has been withdrawn from sale in France, at long last". [Actualizado 1 de marzo de 2014. Consultado julio 2016]. Disponible en: <http://english.prescrire.org/en/81/168/49209/0/NewsDetails.aspx>
13. Prescrire international. Nimesulide: patients still exposed to a risk of severe hepatitis. *Rev Prescrire* January 2011; 20(116):125-6.
14. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. Questions and answers on the CHMP recommendation on nimesulide-containing medicines. *Doc Red EMEA/430988/2007*. London 21 September 2007. Acceso en: ago/2016. [Consultado julio 2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/11/WC500011200.pdf
15. ISDB News [Internet]. Miselli M. Nimesulide: waiting Godot. 2008 Abril; 22(1). [Consultado julio 2016]. Disponible en: <http://www.isdbweb.org/publications/index/newsletter-only-membres>
16. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. Assessment report for Nimesulide containing medicinal products for systemic use. London, 2012. 31 pág. [Consultado septiembre 2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Nimesulide_31/WC500125574.pdf

17. Finnish National Agency for Medicines [Internet]. The sale of Nimesulide, an anti-inflammatory analgesic, is temporarily suspended due to its adverse liver effects [Consultado diciembre 2016]. Disponible en: <https://www.fimea.fi/web/en/-/the-sale-of-nimesulide-an-anti-inflammatory-analgesic-is-temporarily-suspended-due-to-its-adverse-liver-effects>
18. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) [Internet]. Nimesulide: Restrizione delle indicazioni terapeutiche. Febbraio 2012. [Consultado octubre 2016]. Disponible en: http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/nii_nimesulide.pdf
19. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) [Internet]. Circular Informativa: Nimesulida - Retirada a indicação terapêutica para o tratamento sintomático da osteoartrose dolorosa. Fevereiro 2012 [Consultado octubre 2016]. Disponible en: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1094937/8664844.PDF/e82f6389-3a74-42b4-8fca-ec6c-1306db72>
20. Newport Global for Generics [Internet]. Nueva York: Thomson Reuters. 2016 - [marzo de 2016]. Disponible en: <https://newport.thomson-pharma.com/newport/postLogin.do>
21. Boletín Oficial de la República Argentina. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica ANMAT. Disposición 4430/2009. Suspende la comercialización y uso en todo el territorio nacional de todas las especialidades medicinales que contengan nimesulida.
22. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA. Gonçalves de Oliveira, Márcia. Información sobre nimesulida. Message to Pamela Saavedra. 2016 Abril 20.
23. México. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios COFEPRIS. Lara Méndez, María de la Luz. Información sobre nimesulida. Message to Pamela Saavedra. 2016 Marzo 28 (adjunto oficio Prot. CEMAR/DEFFV/2/126/2016).
24. Colombia. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamento y Alimentos INVIMA. Jiménez Rojas, Johanna. Información sobre nimesulida en el país. Message to Pamela Saavedra. 2016 Agosto 16 (adjunto oficio Prot. 600-4096-16).
25. Perú. Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas DIGEMID. Alerta n. 45-2007. Suspensión del registro sanitario de los productos que contienen en su composición el principio activo nimesulida. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Alertas/2007/ALERTA_45-07.pdf
26. Paraguay. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Resolución n. 96 de 21 de febrero de 2011. Ordena el retiro del mercado nacional los productos que contengan el principio activo nimesulida, como monodroga o asociado.
27. República de Panamá. Ministerio de Salud. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. Resolución n. 571 de 10 de diciembre de 2015. Cancela todos los Registros Sanitarios que contienen como principio activo Nimesulida. Disponible en: <http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/publicacion-general/nimesulide.pdf>
28. Universidad de la República. Facultad de Medicina, Hospital de Clínicas, Departamento de Farmacología y Terapéutica, Centro de Información de Medicamentos CIM de Uruguay. Regulación en Uruguay sobre nimesulida. Message to Pamela Saavedra. 2016 abril 12.
29. Chile. Instituto de Salud Pública. Agencia Nacional de Medicamentos ANAMED. Roldán Saelzer Juan. Información de nimesulida. Message to Pamela Saavedra. 2016 Marzo 17 (adjunto oficio Prot. 16-050).
30. Universidad Central de Venezuela. Facultad de Farmacia, Servicio de Información de Medicamentos y Tóxicos SIMET. Información sobre nimesulida. Message to Pamela Saavedra. 2016 abril.
31. Ecuador. Ministerio de Salud Pública. Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical Leopoldo Izquieta Pérez. Resolución n. 005 de 1 de septiembre de 2011. Disponible en: http://instituciones.msp.gob.ec/images/Documentos/Programas/farmacovigilancia/RESOLUCION_No._005_NIMESULIDA01.pdf
32. Bolivia. Universidad Mayor de San Andrés. Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas, Centro de Información y Documentación del Medicamento CIDME. Información sobre nimesulida. Message to Pamela Saavedra. 2016 abril.
33. Hospital Ojos y Otorrino, Servicio de Información de Medicamentos de El Salvador CIMES. Información sobre nimesulida. Message to Fatima Pimentel. 2016 Septiembre 13.
34. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA. Bulario eletrônico. Bula do Profissional de Saúde. Nimesulida. Vitamedic Indústria Farmacêutica Ltda. [Consultado septiembre 2016]. Disponible en: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=15954122016&pIdAnexo=3351534
35. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA. Bulario eletrônico. Bula do Profissional de Saúde. Nimesulida. Scalid [Consultado septiembre 2016]. Disponible en: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=6771192014&pIdAnexo=2166335
36. Colombia. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA. Nimesulida 100 mg [Consultado septiembre 2016]. Disponible en: http://web.sivicos.gov.co/registros/pdf/1351047_2015040517.pdf
37. VigiBase®, Individual Case Safety Reports (ICSR) database, World Health Organization, International Drug Monitoring Programme.
38. Organización Panamericana de la Salud. Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Grupo de Trabajo en Farmacovigilancia. Red PARF Documento Técnico No. 5 Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas (on-line) Washington, D.C. [Actualizado diciembre 2010. Consultado octubre 2016]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625es/s18625es.pdf>
39. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2006; 29(5):385-96.
40. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, México - COFREPRIS. [Internet]. [Actualizado octubre 2016. Consultado noviembre 2016]. Disponible en: <http://www.cofepri.gov.mx/Paginas/Inicio.aspx>.
41. Instituto de Salud Pública de Chile - ISP. [Actualizado octubre 2016. Consultado noviembre 2016]. Disponible en: <http://www.ispch.cl/>
42. Servicio Autónomo de Contraloría Sanitaria Venezuela - SCCS. [Actualizado octubre 2016. Consultado noviembre 2016]. Disponible en: <http://www.sacs.gov.ve/site/>
43. Grignola JC. Hepatotoxicidad asociada a la nimesulida: revisión de 5 casos. *Arch. Med. Interna (Montevideo)*. 1998; 20(1): 13-8
44. Tejos S. Ulceras gástricas sangrantes y hepatitis aguda dos reacciones adversas simultáneas por nimesulida, en un caso. *Rev. Med Chile*. 2000; 128 (12)
45. Bernardes SS. Nimesulide-induced fatal acute liver failure in an elderly woman with metastatic biliary adenocarcinoma. A case report. *Sao Paulo Med J*. 2015 Jul-Aug;133(4):371-6
46. Bessone F, Colombato L, Fassio E, Reggiardo MV, Vorobioff J, Tanno H. The spectrum of nimesulide-induced hepatotoxicity. An overview. *Anti-Inflamm & Anti-Allergy Agents Med Chem*. 2010; 9:355-65.
47. Bessone F., Colombato L, Passamonti M.E., Ferrer J., Godoy A. Nimesulide: clinical and histological evidences of severe hepatotoxicity. *Journal of Hepatology*. 2001; 34, Supplement 1, Page 46
48. Hernández N, Bessone F, Sánchez A, di Pace M, Brahm J. *Ann Hepatol*. 2014 Mar-Apr; 13(2):231-9. Profile of idiosyncratic drug induced liver injury in Latin America: an analysis of published reports.
49. Roitter C. Hepatotoxicidad producida por nimesulida: reporte de casos fatales en el SUFV (Sistema Unificado de Farmacovigilancia de La Provincia de Córdoba) XIV Reunión del DURG-LA XVII Reunión Nacional del Gapurmed V Reunión de Gapur Jóvenes. Argentina; Sep 2008; p. 8.
50. Laudanno, C. Hepatitis tóxica por nimesulida: presentación de un caso. *Med. intensiva*; 14(3): 104-6, 1997
51. Fernandez Salomé. Casos reportados de hepatotoxicidad por nimesulida en Uruguay. Message to: Stephanie Viroga. 2016. Abril 25.
52. Ríos R. Casos de Reportes de Hepatotoxicidad en México [Internet]. Message to: Liliana Barajas. 2016 Octubre 28
53. Fuente: INVIMA. Respuesta a solicitud Nimesulida en el país. 2016. Radicado 16068434

Anexo 1. Estudios de hepatotoxicidad por nimesulida.

	Autores	Título	Revista
1	Castellsague J1, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourier-Reglat A, Nicotra F, Sturkenboom M, Perez-Gutthann S; Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project.	Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project).	Drug Saf. 2012 Dec 1; 35(12):1127-46.
2	Kim J, Lee J, Shin CM, Lee DH, Park BJ.	Risk of gastrointestinal bleeding and cardiovascular events due to NSAIDs in the diabetic elderly population.	BMJ Open Diabetes Res Care. 2015 Dec 18;3(1):e000133
3	Lapi F, Piccinni C, Simonetti M, Levi M, Lora Aprile P, Cricelli I, Cricelli C, Fanelli A.	Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cerebrovascular events in patients with osteoarthritis: a nested case-control study.	Intern Emerg Med. 2016 Feb;11(1):49-59
4	Turajane T, Wongbunnak R, Patcharatrakul T, Ratansumawong K, Poigampetch Y, Songpatanasilp T.	Gastrointestinal and cardiovascular risk of non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors in elderly patients with knee osteoarthritis.	J Med Assoc Thai. 2009 Dec; 92 Suppl 6:S19-26.
5	Sabaté M, Ibáñez L, Pérez E, Vidal X, Buti M, Xiol X, Mas A, Guarner C, Forné M, Solà R, Castellote J, Rigau J, Laporte JR.	Risk of acute liver injury associated with the use of drugs: a multicentre population survey.	Aliment Pharmacol Ther. 2007 Jun 15; 25(12):1401-9.
6	Bessone F.	Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage?	IWorld J Gastroenterol. 2010 Dec 7; 16(45):5651-61.
7	Traversa G, Bianchi C, Da Cas R, Abraha I, Menniti-Ippolito F, Venegoni M.	Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs.	BMJ. 2003 Jul 5; 327(7405):18-22.
8	Rubenstein JH, Laine L.	Systematic review: the hepatotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs.	Aliment Pharmacol Ther. 2004 Aug 15; 20(4):373-80.
9	Lapeyre-Mestre M, Grolleau S, Montastruc JL; Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV).	Adverse drug reactions associated with the use of NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports from the French pharmacovigilance database 2002-2006.	Fundam Clin Pharmacol. 2013 Apr;27(2):223-30
10	Walker SL, Kennedy F, Niamh N, McCormick PA.	Nimesulide associated fulminant hepatic failure.	Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2008 Nov; 17(11):1108-12.
11	Lee CH, Wang JD, Chen PC.	Increased risk of hospitalization for acute hepatitis in patients with previous exposure to NSAIDs.	Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2010 Jul;19(7):708-14
12	Boelsterli UA.	Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: focus on nimesulide.	Drug Saf. 2002; 25(9):633-48.
13	Donati M, Conforti A, Lenti MC, Capuano A, Bortolami O, Motola D, Moretti U, Vannacci A, Rafaniello C, Vaccheri A, Arzenton E, Bonaiuti R, Sportiello L, Leone R; DILI-IT Study Group	Risk of acute and serious liver injury associated to nimesulide and other NSAIDs: data from drug-induced liver injury case-control study in Italy.	Br J Clin Pharmacol. 2016 Jul;82(1):238-48
14	Gulmez SE, Larrey D, Pageaux GP, Lignot S, Lassalle R, Jové J, Gatta A, McCormick PA, Metselaar HJ, Monteiro E, Thorburn D, Bernal W, Zouboulis-Vafiadis I, de Vries C, Perez-Gutthann S, Sturkenboom M, Bénichou J, Montastruc JL, Horsmans Y, Salvo F, Hamoud F, Micon S, Droz-Perroteau C, Blin P, Moore N.	Transplantation for acute liver failure in patients exposed to NSAIDs or paracetamol (acetaminophen): the multinational case-population SALT study.	Drug Saf. 2013 Feb; 36(2):135-44.

Anexo 2. Datos pertinentes de los estudios incluidos

Estudio	Tipo estudio	Calidad del estudio*	Nivel de evidencia	Definición Hepatotoxicidad	Casos Nimesulida
Traversa et. al	caso control anidado en una cohorte	Buena	2++	<p><u>Función hepática alterada</u> : ALT , AST , FA y Bilirrubina hasta el doble</p> <p><u>Lesión hepática</u>: Más del doble de ALT y bilirrubina o combinación de aumento de AST, FA y bilirrubina con alguna al doble</p>	<p>47 casos**</p> <p>Comparado con otros AINEs: Función hepática alterada 1,3 (0,7-2,3), Lesión hepática 1,7 (0,9-3,3), Lesión severa 1,9 (1,1-3,8), 1 muerte</p> <p>Comparado con otros AINEs en uso actual: Función hepática alterada 1,9 (1,1-3,3), Lesión hepática 2,2 (1,3-3,9)</p>
Donati et al	Casos y controles	Buena	2+	<p><u>Lesión hepática</u>: aumento del doble de ALT y AST en pacientes con o sin síntomas, o aumento de 1,5 de fosfatasa alcalina asociada al aumento de ALT o AST y/o al aumento de bilirrubina total en pacientes con o sin síntomas</p>	<p>30 casos</p> <p>Riesgo de lesión hepática: OR de 2,1 (IC 95% 1,28-3,47).</p> <p>Tiempo de exposición: <15 días: OR de 1,89 (IC 95% 1,12-3,20), 15 y 30 días: OR 4,89 (IC95% 0,80-30), >30 días: OR 12,55 (IC 95% 1,73-90,88)</p> <p>Dosis : < 200 mgrs: (OR 1,55 IC 95% 0,89-28,44) y >200 mgrs : OR 10,69 (IC 95% 4,02-28,44)</p>

*Calidad de estudio y Nivel de evidencia basado en clasificación SIGN. ** Resultados expresados en tasas de riesgo.

ALT alanine aminotransferasa, AST aspartato aminotransferasa, FA fosfata alcalina.

Anexo 3. Indicaciones aprobadas por las agencias reguladoras en los países latinoamericanos

País	Agencia	¿Todos los registros coinciden?	Indicación
Brasil	Anvisa	Si	Está destinado a tratar una variedad de condiciones que requieren actividad anti-inflamatoria, analgésica y antipirética.
Colombia	Invima	Si	Antiinflamatorio no esteroide
Chile	Instituto de Salud Pública	No, existen variaciones en el registro de diferentes titulares	<p>Tratamiento sintomático a corto plazo de estados dolorosos e inflamatorios.</p> <p>Tratamiento de estados inflamatorios dolorosos, en particular patologías osteoarticulares.</p> <p>Tratamiento de estados inflamatorios dolorosos, en particular patologías osteoarticulares, dismenorrea, mastalgia y cefaleas menstruales.</p> <p>Tratamiento sintomático de estados inflamatorios, en especial del aparato osteoarticular: artritis reumatoide, osteoartritis, control de dolores agudos post- operatorio o musculoesqueléticos.</p>
Uruguay	Ministerio de Salud Pública	Existe un solo registro vigente	Tratamiento de segunda línea en cuadros de dolor agudo de diferente etiología y dismenorrea primaria.

Anexo 4. Casos de hepatotoxicidad reportados en años posteriores a la implementación de medidas regulatorias

País	Año de implementación de las medidas	Descripción de la medida	Año de reporte de los casos	Número de casos
Chile	2004	Restringe uso en niños Cancela registros de nimesulida oral 200 mg Retira formulaciones pediátricas	2005	4
Brasil	2005	Restringe uso en niños Cancela registros de nimesulida oral 200 mg	2015	2
México	2012	Restringe uso en niños Contraindicado en pacientes con problemas hepáticos	2015-2016	3

Anexo 5. Casos clínicos de hepatotoxicidad asociados al uso de Nimesulida en Latinoamérica provenientes de la Base de Datos Vigilyze y de agencias nacionales.

Fuente	País	Año	Edad	Sexo	Afectación hepática	Latencia (Días)	Desenlace	Medicación asociada
VigiBase®	AR	2014	60	F	Hepatitis Tóxica	Durante el mismo año	Recuperado con secuelas	ND
VigiBase®	AR	2015	80	F	Falla Hepática Aguda	0	No Recuperado	ND
VigiBase®	BR	2015	76	F	Hepatitis Fulminante	4	Fatal	Clortalidona
ISP	CL	1998	66	F	Erupción Maculopapular, SGPT aumentada, SGOT aumentada, Ictericia	ND	ND	ND
ISP	CL	2000	64	F	Hepatitis, Hemorragia Gastrointestinal	ND	ND	ND
ISP	CL	2004	56	F	Insuficiencia Hepática	ND	ND	ND
ISP	CL	2005	42	F	Hepatitis	ND	ND	ND
ISP	CL	2005	57	F	Hepatitis	ND	ND	ND
ISP	CL	2005	53	M	Hepatitis	ND	ND	ND
ISP	CL	2005	61	F	Hepatitis	ND	ND	ND
COFEPRIS	MX		13	M	Hepatomegalia	ND	ND	Azitromicina
COFEPRIS	MX		13	M	Ictericia	ND	ND	Azitromicina
COFEPRIS	MX	2011	8	F	Enzimas Hepáticas aumentadas	ND	ND	ND
COFEPRIS	MX	2011	8	F	Enzimas Hepáticas aumentadas	ND	ND	ND
COFEPRIS	MX	2011	7	M	Enzimas Hepáticas aumentadas	ND	ND	ND
COFEPRIS	MX	2016	ND	ND	ND	ND	ND	ND
COFEPRIS	MX		ND	ND	ND	ND	ND	ND
COFEPRIS	MX		ND	ND	ND	ND	ND	ND
SCCS	VE	ND	52	M	Ictericia	ND	ND	ND
Uruguay	UR	ND	74	F	Ictericia fría, coluria, aumento de bilirrubina y de enzimas hepáticas	ND	ND	ND
Invima	CO	ND	ND	ND	Función hepática alterada	ND	ND	ND
Invima	CO	ND	ND	ND	Hepatotoxicidad	ND	ND	ND

ND: No disponible; ISP: Instituto de Salud Pública de Chile; COFEPRIS: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios; SCCS: Servicio Autónomo de Contraloría Sanitaria; AR: Argentina; BR: Brasil; CL: Chile; CO: Colombia; MX: México; UR: Uruguay; VE: Venezuela.

Anexo 6. Casos clínicos de hepatotoxicidad asociados al uso de Nimesulida en Latinoamérica provenientes de la literatura.

N° casos	Autor	País	Edad	Sexo	Afectación hepática	Latencia (Días)	Desenlace	Medicación asociada
1	Laudanno, C Med. intensiva; 14(3): 104-6, 1997	AR	70	F	Lesión hepática grave: necrosis hepática	30	Fatal	No menciona
1	Roitter, C Reunión Nacional del Gapurmed V Reunión de Gapur Jóvenes. Argentina; Sep 2008; p. 8	AR	57	F	Fallo hepático severo	3	Fatal	Levotiroxina
1	Roitter C XIV Reunión del DURG-LA XVII Reunión Nacional del Gapurmed V Reunión de Gapur Jóvenes. Argentina; Sep 2008; p. 8	AR	67	F	Fallo hepático severo	60	Fatal	Ninguna
1	Bessone F The spectrum of nimesulide-induced-hepatotoxicity. An overview. Anti-Inflamm&Anti-Allergy Agents Med Chem. 2010;9:355-65.	AR	65	F	Insuficiencia hepática fulminante	60	Fatal	ND
1	Bessone F The spectrum of nimesulide-induced-hepatotoxicity. An overview. Anti-Inflamm&Anti-Allergy Agents Med Chem. 2010;9:355-65.	AR	66	F	Insuficiencia hepática fulminante	40	Fatal	ND
1	Bessone F The spectrum of nimesulide-induced-hepatotoxicity. An overview. Anti-Inflamm&Anti-Allergy Agents Med Chem. 2010;9:355-65.	AR	32	F	Insuficiencia hepática fulminante	90	Fatal	ND
1	Bessone F The spectrum of nimesulide-induced-hepatotoxicity. An overview. Anti-Inflamm&Anti-Allergy Agents Med Chem. 2010;9:355-65.	AR	67	M	Insuficiencia hepática fulminante	60	Recuperado	ND
1	Bessone F The spectrum of nimesulide-induced-hepatotoxicity. An overview. Anti-Inflamm&Anti-Allergy Agents Med Chem. 2010;9:355-65.	AR	56	M	Insuficiencia hepática fulminante	20	Recuperado	ND
1	Bessone F The spectrum of nimesulide-induced-hepatotoxicity. An overview. Anti-Inflamm&Anti-Allergy Agents Med Chem. 2010;9:355-65.	AR	9	M	Insuficiencia hepática fulminante	30	Recuperado (requirió trasplante hepático)	ND
37	Bessone F The spectrum of nimesulide-induced-hepatotoxicity. An overview. Anti-Inflamm&Anti-Allergy Agents Med Chem. 2010;9:355-65.	AR	8-82	F:M [32:5]	Ictericia, Malestar, Prurito. Un paciente asintomático con elevación de enzimas hepáticas.	4-210	Recuperado	ND
1	Sara Santos Nimesulide-induced fatal acute liver failure in an elderly woman with metastatic biliary adenocarcinoma. A case report Sao Paulo Medical Journal	BR	81	F	Insuficiencia hepática aguda grave	6	Fatal	Ninguna
1	Tejos S. Ulceras gástricas sangrantes y hepatitis aguda dos reacciones adversas simultáneas por nimesulida, en un caso. Re. Med Chile	CL	66	F	Necrosis hepática extensa. Ulceras gástricas, sangrado digestivo alto	60	Recuperado	Levotiroxina, glucosamina
5	Grignola JC Hepatotoxicidad asociada a la nimesulida: revisión de 5 casos. Arch. med. interna (Montevideo); 20(1): 13-8, mar. 1998.	UY	32-80	F	Insuficiencia hepática grave por necrosis extensa y colestasis	< 30: >30 [2:3]	Fatal: Recuperado [2:3]	Ninguna

ND: No disponible, AR: Argentina; BR: Brasil; CL: Chile; MX: México; UY: Uruguay; VE: Venezuela.