



# NIMESULIDA: retiro por hepatotoxicidad

*La nimesulida es un AINE que difiere estructuralmente de los otros AINEs por la presencia de un grupo sulfoanilida, que probablemente es responsable de sus propiedades farmacológicas.<sup>1,2</sup> Es un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas de eficacia intermedia, con acción selectiva sobre la ciclooxigenasa-2 (COX-2), que además presenta un mecanismo de acción múltiple, sobre la síntesis y liberación de los mediadores de la inflamación a distintos niveles.<sup>1-4</sup>*

*Teóricamente, su acción selectiva sobre la COX-2 puede estar relacionada con una mejor tolerancia gastrointestinal, aunque no con su eficacia antiinflamatoria. No están claras, sin embargo, las implicaciones clínicas definitivas de dicho mecanismo, ya que se desconocen sus posibles efectos sobre otros órganos -riñón, cerebro, vesículas seminales, útero-, en los que la COX-2 es también responsable de la síntesis de prostaglandinas.<sup>5,6</sup>*

*En una revisión del año 2000, en la cual se indican los índices de actividad COX-1/COX-2 de diversos AINEs, la nimesulida tenía uno de los menores índices incluso menor que celecoxib o meloxicam. Sin embargo los autores presentan 16 ensayos clínicos en los que meloxicam o nimesulida fueron comparados con otros AINEs, en los cuales no existieron diferencias en cuanto eficacia.<sup>7</sup>*

*Otros autores ya habían señalado la excesiva importancia que se le otorga la selectividad COX-1/COX-2, cuando las pruebas de eficacia y seguridad muestran solo equivalencias.<sup>8</sup>*

## Datos de eficacia y seguridad

La nimesulida ha mostrado eficacia frente a placebo como analgésico, antiinflamatorio y antipirético en procesos reumáticos, postraumáticos, postoperatorios, dolor canceroso, tromboflebitis, dismenorrea, fiebre de etiología variada y otros procesos inflamatorios musculoesqueléticos, respiratorios, ginecológicos, genitourinarios, otorrinolaringológicos y de tejidos blandos.<sup>2,3</sup> No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas, en cuanto a su eficacia, en los estudios comparativos realizados frente a otros AINEs.<sup>2,3</sup>

La nimesulida ha mostrado buena tolerancia, presentando reacciones adversas generalmente moderadas y transitorias<sup>2,3</sup>, aunque en los últimos años se han notificado numerosos casos de trastornos hepáticos severos que han llevado a la suspensión temporal de la comercialización en algunos países o restricciones a su uso.<sup>9</sup> Las más frecuentes fueron gastrointestinales (dolor, pirosis, náuseas, diarrea, vómitos), dermatológicas (erupción, prurito, eritema, rubefacción, edema facial, sudoración) y neurológicas (vértigo, somnolencia, cefalea, hiperexcitabilidad)<sup>2,3</sup>; se ha descrito algún caso aislado de púrpura trombocitopénica, esomatitis y hemorragia gastrointestinal.<sup>2</sup>

## Hepatotoxicidad

Los primeros 5 casos de hepatitis asociada a nimesulida se publicaron en Montevideo. Los casos descritos tuvieron un curso clínico grave, fueron todas mujeres de 32 a 80 años. Dos fallecieron por hepatitis fulminante. En dos pacientes la duración del tratamiento con nimesulida fue de menos de un mes. La hepatitis se acompañó de manifestaciones biológicas de hipersensibilidad (eosinofilia >4%) en las pacientes con un período de latencia más breve. Las tres que no fallecieron se recuperaron entre 20 y 30 días después de la suspensión de la administración. Los autores sugieren un mecanismo de idiosincrasia metabólica en las pacientes con un período de latencia más largo e inmunológico para las dos con período de latencia menor de un mes. El patrón bioquímico de lesión hepática fue mixto a predominio citolítico en las tres pacientes con exposición «prolongada» y colestásico en las dos con exposición más breve, en las que el cuadro se acompañó de manifestaciones de hipersensibilidad.<sup>10</sup> Estos efectos adversos han sido objeto de una serie de cartas y publicaciones en el Lancet y en la lista de discusión e-drug durante 1999 y 2000.<sup>10-12</sup> En febrero de 2000, los laboratorios fabricantes de nimesulida en España enviaron una carta dirigida a los prescriptores advir-



tiendo del potencial daño hepático y la contraindicación para menores de 12 años.<sup>13</sup>

Los estudios comparativos con otros AINEs mostraron en su mayoría una toxicidad gastrointestinal similar; si bien, en algunos casos, se ha observado una incidencia ligeramente inferior con nimesulida.<sup>2,3</sup> En cualquier caso, prácticamente la totalidad de los estudios comparativos disponibles fueron realizados con un escaso número de pacientes y a corto plazo<sup>4,5</sup> y una revisión más reciente de Prescrire concluye que no agrega nada a los AINEs existentes.<sup>14</sup>

### Estudios polémicos

Hace menos de dos años se publicó un ensayo clínico en el que se comparó la eficacia analgésica y antipirética del paracetamol (10 mg/kg tres veces al día), ibuprofeno (10 mg/kg tres veces al día) y nimesulida (2,5 mg/kg dos veces al día), durante 5 días, en el tratamiento de la fiebre en 90 niños con infecciones de vías respiratorias altas. Según los resultados del estudio, la fiebre durante los dos primeros días fue más baja en el grupo que recibió nimesulida, pero la tos se resolvió con mayor rapidez en el grupo tratado con paracetamol. Los autores concluyeron que la nimesulida es más eficaz que el paracetamol y que el ibuprofeno para el alivio de la fiebre.<sup>15</sup>

Este ensayo fue duramente criticado por Andrew Herxheimer (histórico director del Drug and Therapeutics Bulletin y encargado de la Colaboración Cochrane en Inglaterra) que recién se incorporaba al comité editorial del European Journal of Clinical Pharmacology, diciendo que podría ser un «ejemplo de libro de un ensayo clínico sin significación clínica y promocional». En primer lugar nadie, excepto el fabricante de la nimesulida, necesitaba otro analgésico para tratar a niños, teniendo ya en el mercado paracetamol e ibuprofeno. En segundo lugar, tras probar una sola dosis de cada fármaco se concluye que «la nimesulida es superior a paracetamol y a ibuprofeno» sin considerar si las dosis eran equivalentes o no. También señala que es sospechoso que no se citara a nadie en el apartado de Agradecimientos y que en la lista de referencias sólo hubiera artículos de Current Medical Research and Opinion y de un suplemento de Drugs, cuando se sabe que estas revistas están especializadas en publicar artículos escritos por compañías farmacéuticas. Concluye diciendo que la publicación de este ensayo daña el prestigio del European Journal of Clinical Pharmacology.<sup>16</sup>

Una carta publicada en 1999 en el Lancet<sup>17</sup>, comenta cómo, en Sri Lanka, recibieron seis solicitudes de registro de nimesulida y cuando se revisaron las bases de registro internacional vieron que estaba comercializada en España, Portugal, Italia, Suiza y Grecia, pero

no en Canadá, EEUU, Reino Unido, Escandinavia, Australia ni Nueva Zelanda. Siendo que estos últimos son considerados países de referencia por la Agencia Reguladora de Sri Lanka, no se aceptó el registro.

A pesar de que en los últimos meses de 1998 y los primeros de 1999 se publicaron notificaciones de efectos adversos de la nimesulida, ninguno de los solicitantes de su registro en Sri Lanka notificó estos hechos a las autoridades reguladoras. La Organización Mundial del Comercio (OMC) y la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) están, hace algunos años, manejando los procedimientos para el registro de medicamentos, por lo cual el autor se pregunta: ¿Qué debe hacer un país en desarrollo con poco o ningún intercambio de información y una regulación de medicamentos insuficiente cuando la documentación armonizada de nuevos fármacos son presentados a registro? Existe una manera sencilla de decidir sobre los medicamentos «me-too» (yo también). Si la información sobre el producto (en términos de indicaciones y de efectos indeseados) aprobada por otra autoridad reguladora no muestra diferencias (o muy pequeñas) con la del nuevo, debe ser rechazado. Sri Lanka usó este método para decidir que no registraba el mibefradil.

En la carta mencionada<sup>17</sup> se concluye que una cuestión importante sobre el registro de nuevos fármacos en países en desarrollo es si se debe poner en primer término la salud o el comercio. Registrar los nuevos fármacos sin retraso solo ayudaría al comercio y a la libre circulación de mercancías; adoptar una actitud prudente favorecería la salud. ¿No debería el gobierno asegurar que los ciudadanos estén sanos antes de que puedan comerciar?<sup>17</sup>

### Retiro en Finlandia y suspensión temporal en España

En marzo de 2002 un Estado Miembro de la Unión Europea (Finlandia) suspendió la comercialización de nimesulida. La suspensión se produjo a partir de marzo de 2002, por que hasta el 13 de marzo se habían recibido 109 notificaciones de acontecimientos adversos, de las cuales 66 afectaban al hígado.<sup>18</sup> En forma simultánea, solicitó un arbitraje del Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP) de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos, donde están representados todos los Estados Miembros. Ello significa que en un futuro se dispondrá de una decisión vinculante para todo el territorio de la Unión Europea, sobre si el balance beneficio-riesgo del medicamento justifica su permanencia en el mercado y, en este caso, en qué condiciones.

A raíz de la decisión de Finlandia, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano -órgano consultivo de la Agencia Española del Medicamento- reevaluó el perfil de seguridad de nimesulida. La con-



clusión 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 idiosincrático, no ligado a la dosis y por tanto difícilmente predecible; por otra parte, la evidencia científica disponible no muestra que la nimesulida pueda ser considerada un AINE con menor potencial de producir hemorragias y perforaciones gastrointestinales. Basándose en todo lo anterior, el Comité ha recomendado a la Agencia que suspenda temporalmente la autorización de comercialización de las especialidades farmacéuticas autorizadas en España que incluyen en su composición a la nimesulida, hasta que el CPMP se pronuncie al respecto.<sup>19</sup>

## Conclusiones

Aunque la nimesulida ha mostrado una eficacia similar a otros AINEs, los estudios disponibles son insuficientes para establecer su seguridad comparativa, especialmente a largo plazo. Los datos de seguridad hepática presentados en los últimos años, plantean el interrogante de cuáles son las ventajas de su permanencia en el mercado, frente a la gran variedad de AINEs disponibles.

## Productos con Nimesulida: en venta en Argentina<sup>20</sup>.

### ALDORON - ARMSTRONG-SYNC

**Composición.** Cada comprimido recubierto contiene: nimesulida 200 mg. **Presentaciones.** Env. con 20 y 30 comp. Rec.

### AULIN - GRÜNENTHAL ARG.

**Composición.** Cada comprimido contiene: nimesulida 100 mg. Cada sobre de granulado dispersable contiene: nimesulida 100mg. **Presentaciones.** Env. con 12 comp. Env. con 12 sobres de granulado disp.

### DOLOCTAPRIN - ELVETIUM-ALET

**Composición.** Nimesulida 200 mg. **Presentaciones.** Env. con 20 comp.

### DOLOCTAPRIN PLUS - ELVETIUM-ALET

**Composición.** Nimesulida 200 mg, orfenadrina 75 mg. **Presentaciones.** Env. con 20 comp. rec.

### FLOGOVITAL N.F. - BAGO

**Composición.** Cada comprimido contiene: nimesulida 200 mg, manitol 98 mg, estearato de magnesio 4 mg. **Presentaciones.** Env. con 20 comp.

### METAFLEX - MONTPELLIER

**Composición.** Cada comprimido contiene: nimesulida 200 mg, excipientes cs. **Indicaciones.** **Presentaciones.** Env. con 20 y 40 comp.

### METAFLEX PLUS - MONTPELLIER

**Composición.** Cada comprimido recubierto contiene: nimesulida 200 mg, orfenadrina citrato 7 mg, excipientes cs. Este medicamento contiene eritrosina como colorante. **Presentaciones.** Env. con 20 y 40 comp. Rec.

### MIO ALDORON - ARMSTRONG-SYNC

**Composición.** Cada comprimido recubierto contiene: nimesulida 200 mg, citrato de orfenadrina 75 mg. **Presentaciones.** Env. con 20 comp. rec.

### MIO-VIROBRON - TEMIS LOSTALO

**Composición.** Cada comprimido recubierto contiene: nimesulida 200 mg, citrato de orfenadrina 75 mg. **Presentaciones.** Env. con 20 comp. Rec

### VIROBRON - TEMIS LOSTALO

**Composición.** Cada comprimido recubierto contiene: nimesulida 200 mg, excipientes cs. **Presentaciones.** Env. con 15 y 30 comp. de 200 mg.

*Martín Cañas*

## Bibliografía

- Rabassada X. Nimesulide: A selective cyclooxygenase 2 inhibitor antiinflammatory drug. *Drugs Today* 1996; 32(sup D): 1-23.
- Nimesulide (Drug Evaluation Monographs). In: Gelman CR et al, editores. *Drugdex® Information System*. Vol. 103. Englewood: Micromedex Inc, 1999.
- Davis R et al. Nimesulide. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994; 48:431-454.
- Richardson C et al. The clinical implications of inhibition of the inducible form of cyclo-oxygenase. *Drug Saf* 1996;15:249-260.
- BTA. Nimesulida. Ficha de novedad terapéutica. 1997
- Senna GE et al. Nimesulide in the treatment of patients intolerant of aspirin and other NSAIDs. *Drug Saf* 1996;14:94-103.
- Feldman M; McMahon, AT. Do cyclooxygenase-2 inhibitors provide benefits similar to those of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs, with less gastrointestinal toxicity? *Ann Intern Med* 2000; 132:134-143.
- Bennett A, Tavares IA. NSAIDs, Cox-2 inhibitors, and the gut. *Lancet* 1995; 346:1105.
- Grignola JC, Arias L, Rondán M, Solá L, Bagnulo H. Hepatotoxicidad asociada a la nimesulida. (Revisión de 5 casos). *Arch Med Intern (Montevideo)* 1998; 20:13-18.
- McCormick PA, Kennedy F, Curry M, Traynor, O. COX 2 inhibitor and fulminant hepatic failure. *Lancet* 1999; 353:40-41.
- Villa, G. NSAIDs and hepatic reactions. *Lancet* 1999; 353:846.
- Figueroa A, Estevez F, Laporte JR. New drugs, new adverse drug reactions, and bibliographic databases. *Lancet* 1999;353:1447-1448.
- Carta Estimado Doctor. Productos Guaxan (Laboratorios Roche) y Antifloxin(Laboratorio Alter). España febrero 2000
- Anónimo. Nimesulide- un antalgique AINS sans intérêt particulier. *Prescrire* 1998;18:243-245.
- Ulukol B, Köksal Y, Cin S. Assessment of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen and nimesulide in children with upper respiratory tract infections. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:615-618.
- Herxheimer A . How did such a bad report get published in the EJCP? Trial of paracetamol, ibuprofen and nimesulide in children with upper respiratory infections (B. Ulukol et al, EJCP November 1999, 55:615-618). *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 55:881.
- Weerasuriya K . Registration of new drugs in developing countries. *Lancet* 1999; 353:2161-2162.
- Anónimo. Nimesulide suspended in Finland. *Scrip* 2002;2732:19
- AGEMED. Nota Informativa: Nimesulida (Guaxan, Antifloxil): Suspensión cautelar de comercialización. Ref:2002/036 mayo de 2002
- PR vademecum. Edición 2002. Editorial ECSA. Buenos Aires