

## TOXICIDAD HEPÁTICA POR NIMESULIDE

G. Diaz\*, R. Daza, J. Martinez, M. Garzón, M. Rey, J. Marulanda, J. Molano, N. Hormaza, D. Salinas,

L. Moya

Hospital Universitario La Samaritana – Bogotá

Palabras claves: Nimesulida, toxicidad hepática, hepatitis.

Introducción.

Un efecto tóxico de fármacos, incluyendo fármacos antiinflamatorios no esteroideos, puede ser uno de los factores etiológicos para la aparición de hepatitis aguda (1). La nimesulida es un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2, cuyos efectos adversos sobre el hígado varían desde la hepatitis aguda a condiciones más graves, con el desarrollo de insuficiencia hepática aguda y resultado fatal, pero los casos fatales siguen siendo raros(2-3-4), presentamos 2 casos de toxicidad por nimesulida.

Objetivos: Revisión de la literatura de casos similares, para demostrar toxicidad de este medicamento y evitar su uso.

Materiales y métodos: Presentación de 2 casos

Caso 1: Mujer de 72 años antecedente de hipertensión arterial e hipotiroidismo en manejo con losartan y Levotiroxina, cuadro de dolor en rodillas bilateral para lo cual inician INEX(nimesulide) 100 a 200 mg día por una semana, tres semanas después, astenia adinamia, ictericia y 7 días después de estos síntomas se asocia dolor abdominal en hemiabdomen superior e ictericia, por estos síntomas se hospitaliza para estudio encontrando en ecografía abdominal hepatomegalia de 17 cms transaminasas ALT y AST >1000, Bt 5.0, Dir 4.0 INR 1.0, Albumina 3.8, serologías virales, hierro, ceruloplasmina, autoinmunidad negativos, a los 10 días de la toma de estas pruebas los controles muestran disminución de transaminasas y bilirrubinas, a las 4 semanas normalización de bilirrubinas y descenso de transaminasas a las 8 semanas normalización del perfil hepático

Caso 2: Masculino de 53 años antecedentes negativos, presenta cuadro de síntomas respiratorios altos para lo cual inicia nimesulide 100 mg cada 12 horas, 3 semanas después inicia con astenia adinamia e ictericia los paraclínicos mostraron colestasis con elevación de transaminasas > 1000 serologías virales, hierro, ceruloplasmina, autoinmunidad negativos, a los 2 meses ecografía normal ALT y AST elevadas 1 vez por encima de límite superior normal

## Discusion

La nimesulida (4-nitro-2-fenoxime- tanosulfonamida) es una de las clases más nuevas de antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs) con selectividad preferente por la ciclooxigenasa-2 (cox-2). Aunque no totalmente diferente de los nuevos inhibidores de cox-2 (como celecoxib, rofecoxib), que tienen una selectividad de 400 a 800 veces, la selectividad de nimesulida por la cox-2 es del orden de 5 a 16 veces solamente(5). Nimesulide se comercializó por primera vez en Italia en 1985 y desde entonces se ha lanzado en alrededor de 50 países en todo el mundo (6). Después de su lanzamiento, varios informes de casos de hepatotoxicidad e incluso falla hepática fatal causaron que algunos países reexaminaran el perfil de seguridad del fármaco. Esto llevó a la retirada de la droga (temporal o no) en diferentes países. En Finlandia, por ejemplo, los efectos adversos inducidos por nimesulida alcanzaron más de 100 por 100.000 años-persona (la incidencia correspondiente a otros AINE fue inferior a uno por 100.000 años-persona), lo que llevó a la retirada del fármaco en 2002. España siguió su ejemplo poco después, En el mismo año(7). Esto llevó a la Agencia de Evaluación de Productos Médicos de la Unión Europea a emitir un consejo preventivo en 2004 sobre el uso del fármaco y sus posibles complicaciones. Nimesulida nunca ha sido aprobado para uso en países como EE.UU., Reino Unido, Canadá, Australia y Nueva Zelanda en vista de Sobre su perfil de seguridad. La nimesulida se absorbe rápida y ampliamente en su forma oral (comprimidos, gránulos o suspensión) y tiene una semivida relativamente corta en humanos. Esto podría explicar el relativamente menor número de casos graves de toxicidad gastrointestinal y renal reportados. La nimesulida se elimina principalmente mediante la transformación metabólica, a través del sistema citocromo-P450, en el hígado(8). Su principal metabolito es el derivado 4'-hidroxi. La excreción del fármaco en orina y heces es insignificante. Es de esperar que la insuficiencia hepática tenga efectos significativos en su perfil farmacocinético. Se han recibido informes sobre las reacciones adversas a la nimesulida. La gravedad de la hepatotoxicidad asociada con los AINE es variable (9). Entre todos los AINEs, la nimesulida se asocia con el riesgo más alto, el ibuprofeno y las altas dosis de ketoprofeno también se asocian con un modesto aumento del riesgo de hepatotoxicidad. Su espectro clinicopatológico abarca desde hepatitis aguda auto-limitada, colestasis, hepatitis colestásica, granulomas hepáticos a hepatitis crónica, colestasis crónica con ductopenia y insuficiencia hepática aguda fulminante. La nimesulida se ha relacionado con varios casos de hepatitis aguda. La aparición de los síntomas varía desde una a 15 semanas después de la ingestión, aunque se ha reportado un retraso de hasta ocho meses en un caso clínico. Se ha reportado necrosis centrífuga o puente y, ocasionalmente, colestasis blanda en la histología hepática(1).

Se han notificado características de hipersensibilidad con eosinofilia periférica. Se han implicado mecanismos metabólicos, inmunológicos e idiosincrásicos y es probable que algunas reacciones impliquen interacción entre los metabolitos reactivos y una respuesta inmunológica como parte del proceso(10). No se ha reportado una distribución de género similar entre lesiones hepatocelulares y colestáticas con ningún otro AINE. Aunque se ha informado previamente una lesión hepática fulminante fatal en pacientes con nimesulida, algunas de estas muertes se han producido en pacientes con enfermedad hepática preexistente, neoplasias malignas o en quienes

se continuó la nimesulida a pesar de la disfunción hepática. En situaciones clínicas reales, no siempre es fácil separar el grupo potencial de "alto riesgo" de los pacientes de los de "riesgo normal". Esto subraya aún más la importancia de una evaluación exhaustiva de los pacientes. Idealmente, los pacientes con este fármaco deben ser monitoreados con función hepática y función renal (al igual que cualquier otro AINE, predispone a tales riesgos). Sin embargo, no hay buenas pruebas que indiquen cuán frecuente o prolongado debe ser el monitoreo, ni si se deben monitorear todos los pacientes con nimesulida(8).

#### Conclusion

La nimesulida puede causar daño al hígado . La presentación clínica puede variar desde niveles anormales de enzimas hepáticas sin síntomas, hasta insuficiencia hepática fatal. Por lo tanto, la vigilancia de las enzimas hepáticas después de iniciar la terapia con nimesulida parece prudente, pero nuestros pacientes recibieron nimesulida y desarrollaron toxicidad hepática. Teniendo en cuenta los casos similares descritos en la literatura y el hecho de que el uso de la nimesulida ha sido discontinuado en varios países europeos y restringido por la Agencia Europea de Medicamentos, debe considerarse la restricción o prohibición del uso de nimesulida en Colombia.

#### Referencias:

1. Monia Donati, Anita Conforti, Maria Carmela Lenti. 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): 238-248.
2. Watkins PB, Seeff LB. Drug-induced liver injury: summary of a single topic clinical research conference. *Hepatology* 2006; 43: 618-31.
3. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006; 354: 731-9.
4. Abboud G, Kaplowitz N. Lesión hepática inducida por fármacos . *Drug Saf* 2007; 30 : 277 - 94.
5. Abboud G, Kaplowitz N. Drug-induced liver injury. *Drug Saf* 2007; 30: 277-94.
6. Drugs of current interest: nimesulide. *WHO Pharmaceuticals Newsletter* 2002; 4:12.
7. Traversa G, Bianchi C, Da Cas R, et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2003; 327:18-22. Comment in: *BMJ* 2003; 327:1050-1.
8. Tan H H, Ong W M C, Lai S H, Chow W C. Nimesulide-induced hepatotoxicity and fatal hepatic failure. *Case Report Singapore Med J* 2007; 48(6) : 582
9. Bernareggi A. Clinical pharmacokinetics of nimesulide. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35:247-74.

10. Van Steenberghe W, Peeters P, De Bondt J, et al. Nimesulide-induced acute hepatitis: evidence from six cases. *J Hepatol* 1998; 29:135-41. Comment in: *J Hepatol* 2000; 32:174