

BOLETÍN

FARMACÉUTICO

marzo de 2005 Año 2 No. 4



OBSERVATORIO EL CARACOL

En este número

NIMESULIDE

NIMESULIDE

INTRODUCCIÓN

Nimesulida es un fármaco utilizado como analgésico, antiinflamatorio del tipo no esteroideo y como antipirético, ha demostrado tener una eficacia similar a los otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), sin embargo, desde 1999 se ha establecido un control sobre este medicamento en varios países, incluso se ha llegado a retirar temporalmente del mercado por las reacciones adversas que presenta, principalmente por la hepatotoxicidad que desarrolla. Es un medicamento que no está en la lista de la FDA como medicamento para su uso (Food and Drug Administration; siglas en inglés) en los Estados Unidos. En México actualmente se comercializa sin algún tipo de farmacovigilancia.

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

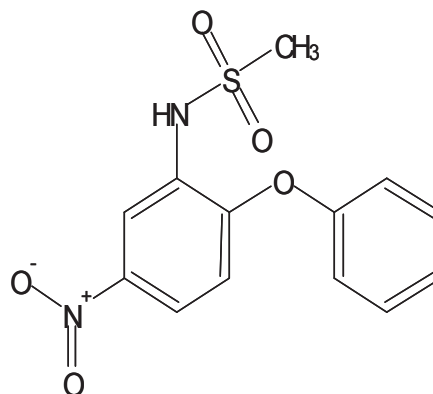
C₁₃H₁₂N₂O₅S

Peso molecular

308,31

Código del Chemical Abstracts

51803-78-2



ESTRUCTURA QUÍMICA DE NIMESULIDE

FARMACOCINÉTICA

Por vía oral se absorbe bien, después de 1 a 2 horas alcanza una Cmax en sangre y una duración de acción de 6 a 8 horas. Los alimentos no modifican su absorción oral. El Vd es de 0.19-0.35 l/kg. Se una a proteínas plasmáticas en el 99%. Tiene efecto de primer paso, el metabolito principal es el 4-hidro-xinimesulida que tiene una actividad biológica significativa, según datos reportados. Se excreta el 70% por orina en forma metabolizada y en las heces un 20% aproximadamente. Del 1 al 3% de la dosis se excreta por orina sin sufrir alteración. Tiene una t½ de 5-7 horas (dosis única) y de 25 h (multidosis).

MECANISMO DE ACCIÓN

Los AINE's actúan inhibiendo a la COX. Existen dos isoformas de ciclooxigenasas la COX 1 que mantiene una producción fisiológica normal de prostaglandinas y la COX 2 que es inducida por citoquinas, mitógenos y endotoxinas, presentes en el sitio de inflamación, que son las responsables de la producción de prostaglandinas en el proceso inflamatorio. Las dos formas guardan un alto grado de homología entre ellas.

El centro activo de la ciclooxigenasa se encuentra al fondo de un estrecho túnel, que es un canal hidrofóbico. Las paredes del túnel están definidas por cuatro hélices alfa, tres de las cuales pertenecen al dominio de unión a la membrana y están localizadas en la entrada del túnel. Al fondo de este canal se encuentra un residuo catalítico de tirosina, necesario para desempeñar la actividad de la ciclooxigenasa. Actúan bloqueando el túnel y previniendo la migración del ácido araquidónico hasta el centro activo.

La presencia de valina en la COX 2 en la posición ocupada por isoleucina en la COX 1 permite a la Nimesulida acceder a una cavidad adyacente al sitio activo e interactuar con otros residuos de la enzima, por ejemplo, la arginina que sustituye a la histidina. De este modo actúa como inhibidor débiles de la COX 1 pero inhibe a la COX 2 de forma lenta, tiempo

dependiente. Con esta inhibición selectiva de la COX 2 este tipo de fármaco es capaz de bloquear la inflamación sin dar lugar a las toxicidades gastrointestinales y renales características de los AINE's prototipo que, probablemente, son el resultado de la inhibición de la COX 1.

INDICACIÓN TERAPÉUTICA

La Nimesulida ha demostrado eficacia en el tratamiento de la artritis reumatoide, osteoartritis, fiebre, dismenorrea, dolor postoperatorio y en una variedad de condiciones inflamatorias. Sin embargo, se deben continuar realizando estudios comparativos con los AINE's estándares, para establecer su rol definitivo en la terapia, con el fin de evaluar el costo-beneficio de uno u otros.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la Nimesulida, rinitis, urticaria, o reacciones alérgicas al ácido acetilsalicílico u otros agentes antiinflamatorios.

PRECAUCIONES

Historia de disfunción renal o hepática, defectos de la coagulación, hipertensión, condiciones cardíacas agravadas, edema, retención de fluido, sangrado, perforación o úlceras gástricas.

REACCIONES ADVERSAS

Hematológicas: Lesiones púrpuras en la piel, púrpura trombocitopenia, sin embargo no prolonga el tiempo de sangrado.

Sistema nervioso central: Sequedad bucal, excepcionalmente (<1%): desordenes del sueño, vértigo, hiperexcitabilidad y dolor de cabeza.

Gastrointestinales: Este es el grupo de las reacciones adversas más frecuentes que presenta la Nimesulida, incluyen dolor gástrico y epigástrico, náuseas, vómito, acidez, diarrea y hemorragia gastrointestinal. También se ha reportado lesiones de la cavidad bucal.

DOSIS

Vía de administración	Dosis Adulto		Dosis geriátrica	Dosis Pediátrica	
	Oral	Rectal	oral	Oral	Rectal
<i>Fiebre</i>	100-200 mg c/12h	100-200 mg c/12h	-----	5 mg/ Kg/ día en 3 dosis	100 mg c/6h
<i>Artritis reumatoide, osteoartritis.</i>	100-200 mg c/12h	100-200 mg c/12h	100 mg c/12h	-----	-----
<i>Cáncer</i>	200 mg c/12h	-----	-----	-----	-----
<i>Dismenorrea</i>	100 mg c/12h	-----	-----	-----	-----
<i>Dolor postoperatorio</i>	-----	200 mg c/12 h	-----	50 mg c/12h	100 mg c/6h

Renales: Falla renal aguda.

Hepáticas: Hepatotoxicidad (**RAZÓN POR LA QUE SE HA SUSPENDIDO SU COMERCIALIZACIÓN EN VARIOS PAÍSES**), hepatitis aguda, anormalidades de las transaminasas.

Dermatológicos: Ocasionalmente (1-9%): Rash cutáneo, eritema, prurito, edema facial y diaforesis.

Cardiovasculares: Edemas, palpitaciones, rubefacción.

Genitourinarias: Raramente (<1%): oliguria

Respiratorias: Riesgo de crisis asmática (en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico)

TERATOGENICIDAD / EFECTOS EN EMBARAZO

No existen datos acerca de la teratogenicidad de la Nimesulida, sin embargo, se ha descrito un caso de deficiencia de líquido amniótico (oligohidramnios), en una mujer embarazada que recibió tratamiento profiláctico con Nimesulida.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Anticoagulantes orales (warfarina): En un estudio se ha registrado la posibilidad de incremento del efecto anticoagulante por desplazamiento de su unión a proteínas plasmáticas.

Antihipertensivos: Algunos AINES (flurbiprofeno, indometacina) pueden disminuir la acción antihipertensiva debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

Furosemida: Existe el registro en donde la furosemida disminuyó en un 25% en concentración plasmática cuando se administró junto con nimesulide.

Metotrexato: Antiinflamatorios como la indometacina y naproxeno pueden dar lugar a un aumento de la toxicidad por inhibición competitiva del mecanismo de excreción renal.

Sales de litio: Indometacina y piroxicam, AINES, pueden provocar el aumento de la toxicidad por eliminación de litio debido a la síntesis de prostaglandinas.

INTERACCIONES CON ALIMENTOS

Se absorbe mejor después de la ingesta de alimentos que en ayuno.

FARMACOVIGILANCIA

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

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 enzi-

mas 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.

En marzo deL 2000 este año, Finlandia **suspende** la comercialización de nimesulida debido a los casos graves de **hepatotoxicidad**.

En mayo del 2000, la Agencia Española del Medicamento comunica la **suspensión cautelar** de la comercialización de nimesulida en España. A raíz de la decisión de Finlandia. La conclusión del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano -órgano consultivo de la Agencia Española del Medicamento- 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.

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*”.

En México no tenemos alguna señal de alerta para este medicamento.



**DIRECTORIO
FACULTAD DE QUÍMICA**

**MenC Wendy Fanny Brito Loeza
Directora**

**Q.F.B. José M. Marrufo Gómez
Secretaría Administrativa**

**Q.F.B. Vilma Beatriz Herrera Medina
Secretaría Académica**



**Centro de Información
de Medicamentos**

**Q.F.B. Víctor Raziel Castro Ramírez
Responsable**

**MenC Miguel Anguel Pacheco Ortíz
P/QFB Rodrigo H. Cervera Cetina
MenC Rosa Esther Moo Puc
Colaboradores en este número**

**Universidad Autónoma de Yucatán
Facultad de Química
Tel. 922-57-11, 16 y 63 ext. 129
Fax. 922- 57-08 ext 112
Calle 41 No. 421
Col. Industrial
Mérida Yucatán, México C.P. 97150**