

Artículo de revisión

HEPATOTOXICIDAD GRAVE ASOCIADA CON EL USO DE NIMESULIDA

Alerta marzo 2017

SERIOUS HEPATOTOXICITY ASSOCIATED WITH THE USE OF NIMESULIDE

Alert, March, 2017

Centro de Información del Medicamento.

*Carrera de Químico Farmacéutica
Universidad Mayor, Real y Pontificia de San Francisco Xavier de Chuquisaca
Sucre, Bolivia
cim@usfx.bo*

Recibido en 12 de julio de 2018
Aceptado en 20 de julio de 2018



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. La nimesulida es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo con el cual, en los 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.

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

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. 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 días. 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.

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. 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), 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) y Donati (2016). 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). 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 significativo. De los resultados aportados por estos estudios 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.