

La Nimesulida No Es una Droga Segura

Edith E. DELVECHIO¹ & Daniel E. DOMOSBIAN^{*2}

¹ Centro de Información de Medicamentos Farmacéutico.

² Centro de Información de Medicamentos Farmacéutico y Red Provincial de Vigilancia Farmacéutica, Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires, Calle 5 N° 966, 1900 La Plata, Argentina.

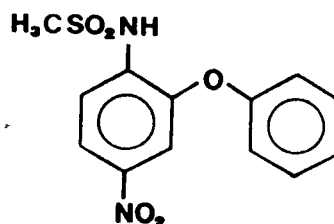
RESUMEN. La nimesulida es una droga con muchas restricciones en su uso en Europa por la falta de datos sobre la seguridad y eficacia. En Argentina se la emplea como un antiinflamatorio de amplio espectro, hasta como antifebril, inclusive en niños. El presente estudio tiene el objetivo de comparar los prospectos de las diferentes especialidades que contienen nimesulida tanto en nuestro país como en países europeos donde se la comercializa y confrontar esa información con bibliografía sobre la seguridad de la droga obtenida de bases de datos existentes en el Centro de Información de Medicamentos Farmacéutico del Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires, Argentina. Existen numerosos informes de efectos adversos hepáticos y renales severos e inclusive fatales, no siempre declarados en la información que brindan los laboratorios. Por eso la falta de regulación en su comercialización y prescripción es una amenaza potencial para la salud pública.

SUMMARY. "Nimesulide is Not a Safe Drug". The use of Nimesulide in Europe is closely restricted because of the shortage of data about its safety and efficacy. In Argentina it is used as a broad spectrum anti-inflammatory drug, even as an antipyretic one, including its use in children. The present study aims to compare the prospects of the different medicinal specialities containing nimesulide which are commercialized in our country as well as in European ones, and to collate this information with bibliography about the safety of the drug obtained from data bases at the Pharmaceutical Drug Information Center of the College of Pharmacists of the Province of Buenos Aires. There is a number of reports referring to hepatic and renal adverse reactions, some of them are severe and still fatal ones which in many cases are not declared in the information from the manufacturers. That is why the lack of regulation of nimesulide commercialization and prescription is a potential threat for public health.

INTRODUCCION

La nimesulida (Figura 1) es un antiinflamatorio no esteroide (AINE) nacido de la búsqueda de moléculas selectivas hacia la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2); fue patentado en Bélgica en 1974 y se comercializa en varios países de Europa y Latinoamérica^{1,2}. Esta droga inhibe competitivamente las dos isoformas de la ciclooxigenasa, COX-1 y COX-2, teniendo una selectividad relativa hacia esta última. Esta inhibición produce la detención de la biosíntesis de prostaglan-

dinas y con ello sus efectos, como ser la sensibilización de los nociceptores, la generación y



4'-Nitro-2'-fenoximetansulfonilida

Figura 1. Fórmula estructural de la nimesulida.

PALABRAS CLAVE: Ciclooxigenasa; Desarrollo Renal; Farmacovigilancia; Formulaciones Pediátricas; Mecanismo de Acción; Nimesulida; Reacciones Adversas; Salud Pública; Selectividad; Tocólisis; Toxicidad Renal; Toxicidad Hepática.

KEY WORDS: Adverse Reactions; Cyclooxygenase; Hepatic Toxicity; Mechanism of Action; Nimesulide; Pediatric Formulations; Pharmacovigilance; Public Health; Renal Development; Renal Toxicity; Selectivity; Toxicity

* Autor a quien dirigir la correspondencia. E-mail: cimf@colfarma.org.ar

ESPECIALIDADES CON NIMESULIDA EN ARGENTINA

Especialidad	Forma farmacéutica	Dosis	Indicaciones	Posología	Efectos adversos	Contraindicaciones
A	Comprimidos Granulado	100 mg	Procesos inflamatorios con o sin dolor aún aquellos con fiebre.	Según ajuste del médico. Dosis de orientación: Adultos	Bien tolerado. Trastornos gastrointestinales. Raramente	Hipersensibilidad. Hemorragia GI. Úlcera péptica. Embarazo. Lactancia. Diátesis hemorrágica severa. Insuficiencia renal severa.
A	Suspensión Oral	50 mg/ 5 mL	Procesos febriles. Tratamiento a corto plazo de los procesos inflamatorios dolorosos de carácter leve a moderado. Dismenorrea primaria.	Según ajuste del médico. Dosis de orientación: Adultos y mayores de 12 años: 100 mg (10 mL) cada 12 horas. Ancianos: Disminuir dosis. Insuficiencia renal: Ajustar dosis según filtración glomerular. Niños: 5 mg/kg/día. No se sugiere la administración por más de 14 días. Tomar después de las comidas.	Bien tolerado. Trastornos gastrointestinales (0.1-0.5%). Raramente ulceraciones y/o hemorragias, reacciones de hipersensibilidad, vértigos y somnolencia, oliguria, ptequias y purpuras, nefritis aguda intestinal	Hipersensibilidad e hipersensibilidad cruzada con otros AINEs. Hemorragia GI. Úlcera péptica. Riesgo de hemorragias, insuficiencia renal y/o hepática severa y colitis ulcerosa.
B	Comprimidos	200 mg	Artritis. Artritis reumatoidea. Periartritis de hombro. Bursitis. Periartritis. Tendinitis. Tenosinovitis. Osteoartritis. Dismenorrea.	Según ajuste del médico. Dosis de orientación: Adultos: 200 mg diarios (1 comp. después de las comidas) hasta un máximo de 400 mg / d (1 comp. 2 veces al día después de las comidas) Ancianos: Disminuir dosis. Evitar su uso si el clearance de creatinina es menor a 30 ml/min.	Habitualmente bien tolerado. Trastornos gastrointestinales. Raramente, sangrado gastrointestinal y ulceración. Excepcionalmente, especialmente en ancianos, lesiones hepáticas. Infracuentes efectos cutáneos y sobre SNC (mareos, vértigos, etc.)	Hipersensibilidad. Hipersensibilidad cruzada con otros AINEs. Embarazo. Lactancia. Hemorragias digestivas. Úlcera péptica. Insuficiencia renal y/o hepática grave. Antecedentes de diátesis hemorrágicas. Niños menores de 12 años.
C	Comprimidos recubiertos	200 mg + 75 mg de Orfenadrina Citrato		Según ajuste del médico. Dosis de orientación: 1 comp. por día, hasta 2 comp., 1 cada 12 horas. Después de las comidas	Bien tolerado. En pacientes hipersensibles, trastornos gastrointestinales, visión borrosa, sequedad bucal, somnolencia. Excepcionalmente, erupciones cutáneas de tipo alérgico.	Embarazo y lactancia. Insuficiencia renal severa. Insuficiencia hepática y/o hepatopatías. Hemorragias digestivas. Úlcera péptica. Glaucoma. Miastenia gravis. Retención urinaria. Hipersensibilidad al P.A. o a otros AINEs.
D	Comprimidos	200 mg	Inflamación y dolor de leve a moderado, procesos inflamatorios articulares de origen reumático y traumatismos músculo-esqueléticos. Dolor post-operatorio.	Según ajuste del médico. Dosis de orientación: 1 comp. por día, hasta 2 comp., 1 cada 12 horas. Después de las comidas. Si el clearance de Creatinina es <30 ml/min, utilizar la menor dosis posible por el menor tiempo posible, con monitoreo de la función renal.	Bien tolerado. En pacientes hipersensibles, trastornos gastrointestinales, visión borrosa, sequedad bucal, somnolencia. Excepcionalmente, erupciones cutáneas de tipo alérgico.	Hipersensibilidad. Hipersensibilidad cruzada con otros AINEs. Embarazo. Lactancia. Hemorragias digestivas. Úlcera péptica. Insuficiencia renal y/o hepática grave. Antecedentes de diátesis hemorrágicas. Niños menores de 12 años.

E	Comprimidos recubiertos	200 mg + 75 mg de Orfenadrina Citrato	Tratamiento de amplio espectro de las afecciones del sistema osteo-atro-muscular que cursan con dolor e inflamación.	Según ajuste del médico. Dosis de orientación: Adultos: 1 comp. por día, hasta 2 comp., 1 cada 12 horas. Después de las comidas. Duración según síntomas y evaluación profesional.	Raramente, reacciones gastrointestinales. Sólo con dosis elevadas: taquicardia, palpitaciones, retención urinaria, visión borrosa, midriasis, aumento de la presión ocular, etc (efectos anticolinérgicos). Excepcionalmente hipersensibilidad. Muy raramente confusión en ancianos. Estas reacciones se pueden eliminar bajando la dosis	Embarazo y lactancia. Insuficiencia renal y hepática severa. Hemorragias digestivas. Úlcera péptica. Glaucoma. Miastenia gravis. Retención urinaria. Hipertrofia prostática. Porfiria aguda. Hipersensibilidad al P.A. o a otros AINEs. Obstrucción pilórica o del cuello vesical. Niños (por no estar demostrada su eficacia e inocuidad).	
I	Comprimidos recubiertos	200 mg + 75 mg de Orfenadrina	Tratamiento de afecciones inflamatorias del aparato mio-articular	Según ajuste del médico. Dosis de orientación: 1 comp./día (mínimo 1/2 com./día hasta 2 comp. 1 cada 12 horas en casos severos. Después de las comidas. Ancianos: establecer la dosis cuidadosamente.	Bien tolerado. Pueden presentarse epigastralgia, náuseas y vómitos, visión borrosa, sequedad bucal, somnolencia. Raramente hemorragia y ulceración gastrointestinal alteración de las funciones hepáticas. Excepcionalmente reacciones alérgicas.	Embarazo y lactancia. Niños. Hipersensibilidad a los principios activos o a otros AINEs. Insuficiencia renal severa. Hemorragias digestivas. Úlcera péptica. Glaucoma. Miastenia gravis. Retención urinaria. Obstrucción pilórica. Diátesis hemorrágica severa.	
J	Comprimidos recubiertos	200 mg		Según ajuste del médico. Dosis de orientación: 1/2 a 1 comp./día, hasta 2 comp./día. Con las comidas.	A dosis terapéuticas es bien tolerado y no presenta efectos colaterales y/o secundarios. En personas hipersusceptibles, ocasionalmente epigastralgia, náuseas y vómitos, prurito y reacciones cutáneas.	No se recomienda en embarazo y lactancia. Hipersensibilidad a la nimesulida. Insuficiencia renal y/o hepática severa. Hemorragias digestivas. Úlcera péptica.	
ESPECIALIDADES CON NIMESULIDA EN OTROS PAISES							
K 5	Comprimidos	100 mg	Tratamiento sintomático de las artrosis dolorosas e invalidantes. No se recomienda para afecciones reumáticas o post-traumáticas que revierten espontáneamente o poco invalidantes.	Reservado a adultos mayores de 16 años. 200 mg/día. 1 comp. a la mañana y otro a la noche. No hace falta reducir la dosis con la edad del paciente.	Manifestaciones hemorrágicas digestivas. Asma y otras reacciones alérgicas a la aspirina y a otros AINEs. Cefaleas, vértigos, somnolencia. Alteraciones de la función hepática transitoria.	Tercer trimestre de embarazo, absolutamente contraindicado (explicación). Lactancia.	
L 6	Comprimidos	100 mg	Estados inflamatorios dolorosos y no dolorosos aún acompañados de pirexia, en particular a causa del aparato ósteo-articular.	1/2 a 1 comp /día, hasta 2 comp / 12 horas de acuerdo a la severidad y a la respuesta del paciente. Después de las comidas.		Hipersensibilidad a alguno de los componentes del producto o a otros AINEs. Hemorragias digestivas. Úlcera péptica. Insuficiencia renal grave. Embarazo y lactancia.	
M 6	Supositorios	200 mg		1 supositorio por día.		Idem K comprimidos	
N 6	Comprimidos	100 mg		Idem K comprimidos		Idem K comprimidos	
O 6	Comprimidos	100 mg		Idem K comprimidos		Idem K comprimidos	

Tabla 1. Especialidades con nimesulida en Argentina y otros países.

perpetuación del proceso inflamatorio, la protección de la mucosa gástrica, el efecto pirético a nivel del hipotálamo, el dolor espasmódico uterino y la eliminación de sodio y agua. Posiblemente participa en su actividad farmacológica la capacidad de captar radicales libres superóxido producidos por los linfocitos en el lugar de la inflamación debido a la presencia del grupo nitro ($-\text{NO}_2$)³.

A pesar de que en términos estrictamente químicos se trata de una estructura única, derivada de la sulfanilida, se puede apreciar una evidente familiaridad con el grupo de las oxicamas (piroxicam, meloxicam, etc.)⁴.

Debido a las múltiples notificaciones realizadas en distintas fuentes bibliográficas sobre los efectos adversos de dicha droga es que hemos realizado este trabajo con el objeto de evaluar si los prospectos de las especialidades medicinales nacionales contienen información sobre su seguridad a fin de emitir recomendaciones a las Autoridades Sanitarias.

MATERIAL Y METODOS

Se obtuvieron los prospectos de las especialidades medicinales conteniendo nimesulida que se comercializan en el país y se consultaron los vademecum francés e italiano^{5,6} con el mismo objeto. Se analizaron los mismos y con la información suministrada se confeccionó el cuadro comparativo que se adjunta (Tabla 1).

Por otra parte se hizo una búsqueda bibliográfica en las bases de datos con las que cuenta el Centro de Información de Medicamentos Farmacéutico (CIMF) del Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires [Iowa Drug Information System (Base de datos en CD-ROM y sistema de visualización en CD-ROM y microfichas), International Pharmaceutical Abstracts (Base de datos en CD-ROM), Pubmed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/> y Toxnet <http://www.toxnet.nlm.nih.gov/>] y se seleccionaron los trabajos científicos provenientes de diferentes fuentes que hacían mención a efectos adversos reportados relacionados con el consumo de nimesulida.

Se confrontaron los diferentes prospectos entre sí y con la bibliografía hallada.

RESULTADOS

En primer lugar vemos que en países de Europa como ser Italia y Francia sólo se comercializan comprimidos de 100 mg de nimesulida, y supositorios de 200 mg, mientras que en Argentina esta dosis es aumentada al doble para los comprimidos excepto una especialidad), y se

agregan formulaciones líquidas para el uso pediátrico.

A propósito de estas formulaciones pediátricas, en Europa, por ejemplo en el prospecto de la especialidad francesa, se hace la aclaración que la administración de nimesulida se reserva tan sólo para adultos y mayores de 16 años.

Esta restricción seguramente sienta sus bases sobre los efectos adversos reportados y la falta de asignación de seguridad de la droga en esta etapa de la vida, donde se sabe que las prostaglandinas juegan un rol muy importante en el desarrollo normal de la diferenciación tubular⁷⁻¹⁰.

En cuanto a las indicaciones, también vemos que no coinciden los prospectos de la especialidad francesa con los de nuestro país: según el productor europeo, el tratamiento con nimesulida debe llevarse a cabo sólo en casos de *artritis dolorosas e invalidantes*, desaconsejando su uso en casos de afecciones reumáticas o post-traumáticas que revierten espontáneamente o poco invalidantes. En los prospectos de las especialidades que se comercializan en nuestro país las indicaciones son muy distintas, ya que figuran entre ellas dismenorrea, procesos febriles, inflamación y dolor de leve a moderado y dolor post-operatorio. En algunos casos, ni siquiera figura el apartado de Indicaciones.

Comparando la posología, la especialidades italianas orienta de $1/2$ ¹ comprimido de 100 mg por día, ésto es 50-100 mg por día, pudiéndose aumentar la misma hasta 2 comprimidos cada 12 horas, en caso de ser necesario (máximo de 400 mg/día). La especialidad francesa recomienda 200 mg por día, es decir, 1 comprimido de 100 mg cada 12 horas, y dice que no es necesario reducir la dosis con la edad del paciente. La mayoría de las especialidades argentinas establece una dosis orientativa de 1 comprimido de 200 mg por día hasta un máximo de 2 comprimidos por día repartidos en dos tomas (máximo de 400 mg/día). Algunas establecen esta dosis orientativa en 50-100 mg cada 12 horas, coincidiendo con el prospecto francés. En algunos casos de prospectos nacionales se aconseja ajustar la dosis en ancianos. En una especialidad se aconseja no superar los 14 días de tratamiento (?). En todos los casos se indica la administración después de las comidas, y que la dosis debe ajustarse según el criterio del profesional y la severidad clínica.

Tampoco se han puesto de acuerdo al informar sobre los efectos adversos: algunos dicen que a dosis terapéuticas es bien tolerado y sólo ocasionalmente y en individuos *hipersensibles* se presentan determinados efectos indeseables.

Otros hacen una lista más extensa, u olvidan efectos adversos que han sido adjudicados a la nimesulida. Si pasamos vista a las contraindicaciones, en la especialidad francesa está absolutamente contraindicado en el tercer trimestre de embarazo y lactancia (da una explicación del por qué de esta contraindicación), mientras que se advierte sobre la necesidad de monitorear al paciente con insuficiencia renal crónica, insuficiencia hepática y/o cardíaca. Algunos de los prospectos nacionales agregan como contraindicación a las insuficiencias renales y/o hepáticas severas, las diátesis hemorrágicas severas y la hipersensibilidad no sólo a la droga sino a otros AINEs. Sólo cuatro de las trece especialidades contraindican su uso en niños (dos en "niños" sin especificar edad y dos especifican "niños menores de 12 años"). Para dos especialidades nacionales solamente "no se aconseja" su uso en el embarazo y la lactancia.

Es de notar la diferencia en cuanto a la información que se da en los diferentes prospectos, inclusive entre diferentes presentaciones de una misma especialidad. En algunos abunda la información farmacológica como ser interacciones medicamentosas, farmacocinética y farmacodinamia, precauciones y advertencias, sobredosificación y conservación del medicamento, mientras que en otros la misma es escasa o nula.

En la bibliografía consultada se encuentran varios casos informados de efectos adversos severos y hasta fatales relacionados al uso de nimesulida. Así se consignan varios casos de insuficiencia renal aguda como resultado de nefritis túbulo-intersticial aguda ^{7,11,12}, de hepatitis fulminante a veces fatal en adultos ¹²⁻²¹ y en niños ²², y falla renal terminal aún irreversible en neonatos nacidos de madres que usaron nimesulida como tocolítico durante el tercer trimestre de embarazo ^{7-9,23}.

Además, si bien se promueve el uso de nimesulida como agente inhibidor selectivo de la COX-2, esta selectividad no es tan alta, sino que en realidad exhibe una preferencia hacia la COX-2. De todas maneras ambas isoformas de la ciclooxigenasa tienen un rol fisiológico importante en los diferentes tejidos ^{9,11,24}. La COX-2 ha sido hallada en forma constitutiva en células endoteliales y de músculo liso de las arterias y venas y en los podocitos glomerulares, sugiriendo que puede tener una función en la regulación de la perfusión renal y de la hemodinamia glomerular. Se considera que la falla renal aguda provocada por la nimesulida está asociada a fallas en la hemodinámica ^{11,24}, y en el daño fe-

tal también al papel que juega la COX-2 en la nefrogénesis ⁹.

DISCUSION

La nimesulida es una droga con muchas restricciones en su uso en Europa; no está registrada en EE.UU., Canadá, Reino Unido, Japón, Suecia, Israel, Austria, Holanda, Alemania y Dinamarca, que son la mayoría de los países de referencia de nuestro país (Tabla 2) ²⁵. La FDA ni siquiera ha emitido juicio acerca de la misma. Sin embargo en Argentina se la emplea como un antiinflamatorio de amplio espectro, hasta como antifebril, inclusive en niños. No son escasos los datos sobre efectos adversos severos y hasta fatales relacionados con esta droga. Esta situación no es exclusiva de nuestro país, ni se circunscribe a ésta sola droga.

País de Referencia*	Situación de la Nimesulida
Estados Unidos	No registrada
Japón	No registrada
Suecia	No registrada
Confederación Helvética	Registrada
Israel	No registrada
Canadá	No registrada
Austria	No registrada
Alemania	No registrada
Francia	Registrada
Reino Unido	No registrada
Países Bajos	No registrada
Bélgica	Registrada
Dinamarca	No registrada
España	Registrada
Italia	Registrada

Tabla 2. Situación de la Nimesulida en los países de Referencia para la República Argentina.

* Estos países son los que se encuentran listados en el Anexo I del Decreto 150/1992 de la Legislación Nacional Argentina.

Existen muchas preguntas acerca de este tema entre los profesionales de la salud, médicos y farmacéuticos, a nivel internacional. Interrogantes que no siempre tienen su respuesta al no tener acceso a literatura específica debido a dificultades económicas de algunos países ²⁶⁻²⁸. Portugal ya retiró del mercado las formulaciones pediátricas por la toxicidad hepática fatal y también se prohibió su comercialización incluyendo su exportación a otros países por considerarlo un riesgo para la salud pública, Israel directamente lo hizo con la droga por la misma causa e India, que estaba evaluando la aceptación de la nimesulida en su país decidió aguardar y por

fin no permitió la comercialización de esta droga al enterarse de estos efectos adversos serios. 2,26,29-33.

La información que suministran algunas fuentes cuentan con el patrocinio de los laboratorios productores, y en ellas no aparecen todos los efectos adversos que se han presentado, menos los fatales. Ésta es la misma información que le llega a los médicos prescriptores, quienes no tienen por lo tanto una visión objetiva, real y completa de los parámetros farmacológicos de la droga. Además, al ser la nimesulida una droga relativamente nueva, y cuya comercialización en nuestro país se llevó a cabo sin una evaluación adecuada de los efectos adversos, es necesario hacer estudios post-mercado, lo cual no es sencillo si no hay una concientización global de los profesionales involucrados en la prescripción y dispensación, así también como de los propios pacientes orientada a la denuncia de reacciones adversas y tóxicas ante las redes de farmacovigilancia nacionales o provinciales.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. *Martindale, The Complete Drug Reference* (1999) 32ª edición, Pharmaceutical Press, pág. 63
2. Correo de AIS Nº 46 (1999) *Bifase* 12: 7
3. Base de Monografías del Centro de Información de Medicamentos Farmacéutico del Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires
4. *The Merck Index of Chemicals and Drugs* (1996) 12ª edición, Merck Research Laboratories Division
5. *Vidal, Le Dictionnaire* (1999) Editions du Vidal.
6. *L'Informatore Farmaceutico* (1999) 59ª edición, Organizzazione Editoriale Medico Farmaceutica
7. Landau, D., I. Shelef, H. Polacheck, K. Marks & G. Holcberg (1999) *Am. J. Perinatol* 16: 441-4
8. Peruzzi, L., B. Gianoglio, M.G. Porcellini & R. Coppo (1999) *The Lancet* 351: 1615. Erratum en *The Lancet* (2000) 355: 238
9. Kramer B.K. (2000) *The Lancet* 355: 236-7
10. Slater, D.M., L.C. Berger, R. Newton, G.P. Moore & P.R. Benner (1995) *Am. J. Obstet. Gynecol.* 172: 77-82
11. Leone, R., A. Conforti, E. Ghiotto, J. Moretti, E. Valvo & G.P. Veló (1999) *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 55: 151-4
12. Schattner, A., N. Sokolovskaya & J. Cohen (2000) *J. Intern. Med.* 247: 153-5
13. Rodriguez de Olivera, J., J. Correia, F. Silvestre, A. Meirelles, A. Bernardo (2000) *Gastroenterol. Clin. Biol.* 24: 592
14. Weiss P. (1999) *Isr. Med. Assoc. J.* 1: 221
15. Weiss P., M. Mouallem, R. Bruck, D. Hassin, A. Tanay, C.H. Brickman, Z. Farfel & S. Bar-Mier (1999) *Isr. Med. Assoc. J.* 1: 89-91
16. Andrade, R.J., M.I. Lucena, M.C. Fernández & M. González (2000) *J. Hepatol.* 32: 174
17. Romero Gomez, M., M. Nevado Santos, M.J.

CONCLUSIONES

Conociendo la hepato y nefrotoxicidad documentada de la nimesulida en adultos y niños, y que no aporta ningún beneficio nuevo en términos clínicos sobre los agentes previamente disponibles en Argentina, recomendamos:

- Unificar criterios de información sobre indicaciones terapéuticas, reacciones adversas, precauciones, interacciones y contraindicaciones en los prospectos que se incluyen en las especialidades medicinales nacionales.
- Reducir las dosis de los productos nacionales a 100 mg como máximo en formas farmacéuticas orales sólidas.
- Prohibición en forma cautelara de las formas farmacéuticas destinadas a pediatría tanto nacionales como aquellas que puedan llegar de otros países.
- Establecer programas de farmacovigilancia intensiva sobre nimesulida en el caso que un comité de expertos considere a dicha droga relevante para su inserción en los mismos.

- Fobelo & M. Castro Fernández (1999) *Med. Clin. (Barc)* 113: 357-8
18. Romero Gómez, M., M. Nevado Santos, M.A. Otero Fernández, M.J. Fobelo, E. Suárez-García & M. Castro Fernández (1999) *Liver* 19: 164-5
19. McCormick, P.A., F. Kennedy, M. Curry & O. Traynor (1999) *The Lancet* 353 (Jan 02): 40-1
20. Van Steenberghe, W., P. Oeters, J. De Bondt, D. Staessen, H. Bèuscher, T. Laporta, T. Roskams & V. Desmet (1998) *J. Hepatol.* 29: 135-41
21. Figueras, A., F. Estévez & J.R. Laporte (1999) *The Lancet* 353: (Apr 24): 1447-8
22. Addis A. & M. Bonati (1999) *The Lancet* 354 (Sep 18): 1034
23. Balasubramanian, J. (2000) *The Lancet* 355 (Feb 12): 575
24. Wallace, J.L. (1999) *Am. J. Med.* 107: 11S: discusión 16S-17S
25. Decreto 150/1992 (1992) *Anales de Legislación Argentina* vol. LII-A p. 363
26. Weerasuyira, K. (1999) *The Lancet.* 353: 2161-2
27. E-drug e-drug@usa.healthbnet.org Lista de discusión electrónica específica
28. Red Alergia red@alergia.org.ar Lista de discusión electrónica específica
29. *CEDIME Informação* (2000) 58(Mar-Abr): 3. Centro de Documentação e Informação de Medicamentos da Associação Nacional das Farmácias
30. *WHO Pharmaceuticals Newsletter* (2000) 1: 5
31. *Adverse Reaction Newsletter* (1999) 4: 3. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. National Drug Monitoring Centres and Drug Safety
32. *Scrip* (1990) 2431: 20
33. *Scrip* (1999) 2434: 23