

Nabumetona

M. Simón, B. Sádaba, J. Honorato

*Servicio de Farmacología Clínica.
Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.*

(Rev Med Univ Navarra 1995; 39: 44-52).

1. Introducción

Con el descubrimiento del ácido-acetilsalicílico se marcó un hito en la historia del tratamiento farmacológico del dolor y las enfermedades reumáticas. Posteriormente se han ido desarrollando fármacos antiinflamatorios con los que se ha tratado de aumentar la eficacia terapéutica tratando de disminuir los efectos secundarios, lo que ha dado lugar a la aparición durante los últimos años de numerosos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES). En el presente trabajo vamos a revisar las características principales de uno de los fármacos de más reciente aparición: la Nabumetona.

La Nabumetona se absorbe como fármaco no activo y es transformada en el hígado en un metabolito activo (6MNA) que es el responsable de su actividad antiinflamatoria y analgésica.

Las indicaciones principales de la Nabumetona son el tratamiento de la artritis reumatoide y la osteoartritis.

Se han realizado numerosos estudios comparativos en los que la Nabumetona se muestra tan activa como: ácido-acetil salicílico, Diclofenac, Ibuprofen, Indometacina, Naproxen, y Sulindac en el tratamiento de este tipo de afecciones.

Estudios sobre tolerancia y seguridad han mostrado, al menos en principio, que la Nabumetona tiene un menor índice ulcerogénico e induce un menor riesgo de producción de hemorragias gastrointestinales.

2. Estructura química

La Nabumetona es la 4(6-metoxi-2-naftil)-butano-2-ona, una acetona no ácida, liposoluble. Es un fármaco que tras su absorción es metabolizado a nivel hepático dando lugar a su principal metabolito, la 6-metoxi-2-ácido naftilacético (6MNA) que es un potente inhibidor de la síntesis de prostaglandinas (1).

3. Farmacocinética

3.1. Absorción

Las concentraciones plasmáticas de la Nabumetona inalterada están en la mayoría de los casos por debajo de los límites de detección de las técnicas de laboratorio empleadas en su determinación, por lo que los estudios farmacocinéticos se han dirigido fundamentalmente a la disposición de su metabolito activo el 6MNA al que se refieren todos los parámetros farmacocinéticos.

La Nabumetona se absorbe en su forma inalterada en el tracto gastrointestinal, sufriendo una metabolización presistémica prácticamente completa en el hígado donde se transforman diversos metabolitos, el principal de los cuales es el 6MNA. El 6MNA posee una biodisponibilidad del 35% (2). La absorción se modifica por los antiácidos. La biodisponibilidad del 6MNA no se altera cuando el fármaco se administra en presencia de alimentos en el estómago aunque si puede aumentar si se administra después de la ingestión de leche (3).

El equilibrio estacionario se alcanza con dosis de 500 mg cada 12 horas y de 1000 mg una vez al día, al tercer día de la administración (4).

Las concentraciones obtenidas antes de la administración de la dosis de la mañana son de 17 a 21 mg/L

para la dosificación de 500 mg cada 12 horas, de 27-42 mg/L para la dosificación de 1000 mg una vez al día y de 35-42 mg/L para la dosis de 1000 mg/12 h.

El área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo oscila entre 756-1.022 mg/L/h (5).

La $C_{m\acute{a}x}$ para el metabolito activo es de 10, 24 y 37 mg/L después de la administración vía oral de dosis únicas de 250, 500 o 1.000 mg respectivamente. La $T_{m\acute{a}x}$ oscila entre 3 y 6 horas. La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC aumentan linealmente con dosis de Nabumetona superiores a los 1000 mg (6).

3.2. Distribución

Tras alcanzarse el equilibrio estacionario, el volumen de distribución de la Nabumetona es aproximadamente de 7.5 L, presentando una unión a proteínas plasmáticas del 99% (7).

Varios estudios han puesto de manifiesto la penetración de metabolito activo de Nabumetona en líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide o artritis. Las concentraciones en líquido sinovial tras la administración de dosis de 1 g de Nabumetona son, para su principal metabolito 6MNA, de 10 a 12 mg/L y se alcanzan entre las 4 y 12 horas siguientes a su administración (3).

El 6MNA difunde a la leche materna y atraviesa la barrera placentaria.

3.3. Metabolismo

Una vez absorbida la Nabumetona a través del tracto gastrointestinal sufre un importante efecto de primer paso a nivel hepático que da lugar a diversos metabolitos. La conversión de 6MNA se produce en el hígado mediante oxidación, otros metabolitos se producen tras desmetilación y reducción de la acetona a alcohol (7).

3.4. Eliminación

La principal vía de eliminación de la Nabumetona es la urinaria (80%) siendo un 10% eliminado por heces. La 6MNA tanto libre como conjugada, junto con su metabolito desmetilado suponen un 32% de lo excretado en orina. Menos del 1% de la dosis de Nabumetona llega a la orina como su principal metabolito en la forma libre. Otros dos metabolitos no ácidos suponen el 23% de la excreción urinaria. El otro 45% son otros metabolitos (7).

El aclaramiento total de 6MNA tras la administración de una dosis oral de 1.000 mg de Nabumetona es de 0,26 L/hora, siendo la vida media de aproximadamente 24 horas (rango: 17-74 h) (3).

3.5. Situaciones especiales que influyen en la farmacocinética

a) *Insuficiencia renal.* Se han llevado a cabo estudios en pacientes con distintos grados de fallo renal en los que se ha puesto de manifiesto que no existen diferencias significativas en los diversos parámetros farmacocinéticos según los grados de insuficiencia renal. Nabumetona por lo tanto ofrece cierto margen de seguridad en pacientes con función renal comprometida, no siendo necesario reducir dosis o aumentar el intervalo posológico en este tipo de pacientes (8).

b) *Insuficiencia hepática.* Estudios realizados con dosis única de Nabumetona en pacientes con cirrosis hepática han puesto de manifiesto que $C_{m\acute{a}x}$ y AUC de 6MNA no muestran diferencias significativas en estos pacientes respecto a las encontradas en voluntarios sanos. Sin embargo, la $T_{m\acute{a}x}$ tiende a prolongarse, pasando de 4 h en voluntarios sanos, a 8 h en pacientes con insuficiencia hepática y la biodisponibilidad disminuye en pacientes con un grado de enfermedad más severa (9).

c) *Ancianos.* La población anciana sufre una serie de cambios fisiológicos relacionados con la edad, que con frecuencia influyen en la absorción, fijación, metabolismo y excreción de fármacos. Estudiando la farmacocinética de la Nabumetona en pacientes ancianos se ha podido comprobar que la tasa de eliminación está reducida tras la administración tanto de dosis únicas como de dosis múltiples. La vida media se encuentra prolongada y el AUC es mayor en los ancianos. Parece pues recomendable, administrar dosis menores en este grupo de población (10, 11).

4. Propiedades farmacodinámicas

La Nabumetona es un débil inhibidor de la ciclooxigenasa pero es rápidamente metabolizada en el hígado en 6MNA que es un potente inhibidor de este enzima.

4.1. Efecto antiinflamatorio

Se ha comprobado en diferentes modelos animales, la actividad antiinflamatoria de la Nabumetona, siendo ésta similar a la conseguida por otros antiinflamatorios no esteroideos (3).

Al igual que otros fármacos de este grupo inhibe la migración de leucocitos polimorfonucleares al tejido inflamatorio (12).

4.2. Efecto analgésico

Se han llevado a cabo múltiples estudios comparativos de Nabumetona frente a otros AINEs para valorar su eficacia analgésica. Estudios sobre analgesia postoperatoria han demostrado una clara superioridad en eficacia de la Nabumetona frente a placebo, Naproxen y Piroxicam (13).

4.3. Efecto antipirético

La actividad antipirética de la Nabumetona ha sido demostrada tanto en modelos experimentales como en el hombre (3, 7).

4.4. Efectos gastrointestinales

Es perfectamente conocido como los AINEs pueden producir lesiones gastrointestinales por sus efectos directos e indirectos, a través de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, sobre todo la PGI₂, PGE₂ y PGE₁.

La mayoría de los AINEs son ácidos débiles que tras su administración se ionizan y se concentran en las células epiteliales gástricas donde modifican la permeabilidad. Al contrario de ellos, la Nabumetona es un compuesto no ácido que no se disocia en el estómago.

Además existe un efecto indirecto de los AINEs sobre la mucosa intestinal debido a la reentrada del fármaco o sus metabolitos activos en el intestino mediante secreción biliar, sin embargo el metabolito activo de la Nabumetona el 6MNA, no se excreta por bilis (14).

Todo esto, pone de manifiesto, que la Nabumetona no causa en principio acciones lesivas sobre la mucosa gastrointestinal de forma directa, ya que estudios realizados en modelos animales, tanto *in vitro* como *in vivo*, demuestran que la Nabumetona no inhibe la síntesis de prostaglandinas a este nivel (15, 16).

Estudios realizados en el hombre mediante endoscopia, muestran que el daño sobre la mucosa gástrica, es mayor en voluntarios que tomaron Indometacina a dosis de 50 mg/3 veces al día comparados con los que recibieron Nabumetona a dosis de 1 g en una administración única diaria (17).

En un estudio llevado a cabo en pacientes de edad superior a 60 años, se comparó la incidencia de úlcus en tres grupos tratados respectivamente con: Nabumetona (1.000 mg/24 h), Ibuprofén (600 mg/6 h) o Ibuprofén asociado a Misoprostol (600 mg/6 h + 2.000 mg/6 h). La duración del tratamiento fue de 12 semanas y se realizó una exploración endoscópica basal y a las 2, 6 y 12 semanas del tratamiento. Las con-

clusiones fueron que el poder ulcerogénico de la Nabumetona era equivalente al del Ibuprofén + Misoprostol y significativamente menor al del Ibuprofén sólo (18).

Respecto a determinaciones de sangre oculta en heces, no existen diferencias significativas de la Nabumetona versus placebo, mientras que dosis de ácido acetil-salicílico de 3,5 g diarios sí produce mayor riesgo de sangrado, comparado versus placebo (3).

Mientras que la incidencia de Úlcus es 2-4% con el uso crónico de AINEs, estudios realizados en EEUU muestran para la Nabumetona una incidencia del 0,1% a corto plazo y un 0,95% en estudios realizados a largo plazo (8 años) (19).

4.5. Efectos sobre la función plaquetar

La Nabumetona y su metabolito activo tienen un leve efecto inhibitorio de la función plaquetaria por lo que "in vitro" modifican menos que el resto de los AINEs la agregación plaquetaria (20).

No existen diferencias significativas en relación con otros AINEs por lo que respecta al efecto de la Nabumetona sobre el tiempo de hemorragia o el test de coagulación, aunque la Nabumetona puede producir una discreta disminución del fibrinógeno.

4.6. Efectos sobre la función renal

Ha sido puesto de manifiesto un escaso efecto renal de la Nabumetona comparándola con otros fármacos de este grupo, sin apreciarse la producción de cambios significativos en la urea, creatinina sérica o en la filtración glomerular (7).

5. Indicaciones

Las indicaciones fundamentales de la Nabumetona son la artritis reumatoide y la osteoartritis, y su eficacia terapéutica ha sido puesta de manifiesto en numerosos ensayos clínicos.

5.1. Artritis reumatoide

Ensayos clínicos llevados a cabo en pacientes afectados de artritis reumatoide han puesto de manifiesto que la Nabumetona a dosis de 1 g al día es tan eficaz como las dosis terapéuticas de ácido-acetil salicílico, Indometacina, Naproxen y Sulindac (tabla I) (28-36).

Münzel y Lemmel (21) realizaron un análisis retrospectivo en 4.541 pacientes con edad superior a 65 años que habían recibido Nabumetona. El 25% de estos pacientes había recibido 500 mg de Nabumetona 1 vez al día, mientras que el 75% habían recibido do-

Tabla I

Ensayos clínicos en los que se compara nabumetona con placebo u otros AINES en pacientes con artritis reumatoide

Referencias	Dosis diaria y nº pacientes	Diseño del estudio y duración	Efectos antiinflamatorios	Efectos analgésicos	Efectos secundarios
Comparación con placebo (PLA)					
Lanier et al. (1987) (27)	N 1000 (61) PLA (50)	p,dc, 3 semanas	N > P	N > P	N = P
Turner et al.(1987) (28)	N 1000 (15) PLA (12)	p,dc, 3 semanas	N > P	N ≥ P	N ≤ P
Comparación con aspirina (ASA)					
Bernhard (1987) (29)	N 1000 (113) ASA 3600 (121)	p,dc, 20 semanas	N = ASA	N = ASA	N < ASA
Comparación con indometacina (IND)					
Wojtulewski (1985) (30)	N 1000 IND 100 (25)	cruzado,dc, 2 semanas	N = IND	N = IND	N ≤ IND
Zoma &Capell (1985) (31)	N 100 ind 125 (19)	cruzado,dc, 3 semanas	N = IND	N = IND	N ≤ IND
Comparación con naproxen (NAP)					
Brobyn (1987) (32)	N 1000 (38) NAP 500 (35)	p,dc, 6 meses	N = NAP	N = NAP	NAP ≤ N
Caruso (1985) (33)	N 1000(18) NAP 100 (23)	p,dc, 4 semanas	NAP ≥ N	NAP ≥ N	N < NAP
Fostiropoulos & Croydon (1982) (34)	N 1000 NAP 500 (30)	cruzado,sc,	N > NAP	N > NAP	N ≤ NAP
Greb et al. (1987) (35)	N 1000 (20) Nap 750 (15)	p,sc, 3 meses	N > NAP		
Hazleman & Thomas (1987) (36)	N 2000 (18) NAP 100 (18)	p,sc, 6 meses	N = NAP	N = NAP	N = NAP
Richards et al. (1983) (37)	N 1000 NAP 750 (210)	cruzado,dc, 4 semanas	N = NAP	N = NAP	N < NAP
Vasey et al.(1987) (38)	N 1000 (161) NAP 500 (157)	p,dc, 6 meses	N =NAP	N = NAP	N ≤ NAP
Comparación con sulindac (SUL)					
Queirós et al. (1983) (39)	N 1000 SUL 400 (33)	cruzado,dc, 2 semanas	N = SUL	N = SUL	N = SUL

dc = Doble ciego sc = Simple ciego p = paralelo

sis superiores. El tratamiento fue llevado a cabo durante 4 semanas. Los resultados de este Ensayo Clínico pusieron de manifiesto que el 91% de los pacientes habían experimentado una mejoría del dolor, mientras que el 72% de ellos habían presentado una mejoría en la movilidad articular y en la inflamación.

Otro estudio se llevó a cabo sobre una muestra de 8.865 pacientes que presentaban una edad media de 55 años y que fueron tratados con Nabumetona a dosis de 500 a 2 g en una administración única diaria durante 6 semanas. Entre los resultados obtenidos cabe resaltar los siguientes aspectos: el 89.3% de los pacientes presentó una mejoría o una resolución del dolor al movimiento, el 83.7% presentó una mejoría del dolor a la presión, el 81.9% presentó mejoría del dolor en reposo y el 66.8% experimentó mejoría en la movilidad articular. Sin embargo, la resolución de los síntomas era menor en pacientes afectados de artritis reumatoide en comparación a los pacientes que padecieron otro tipo de enfermedad reumática. Solamente el 2.6% de los pacientes abandonaron el estudio por falta de eficacia terapéutica (22).

Algunos autores han determinado que la administración de una dosis única nocturna puede ser más eficaz que la administración a cualquier otra hora del día (23).

5.2. Osteoartritis

La eficacia de la Nabumetona en el tratamiento de la osteoartritis ha sido puesta de manifiesto en varios estudios comparativos (Tabla II) (37-46).

Nabumetona 1 g/día produce una respuesta sintomática similar a ácido-acetil-salicílico 900 mg/4 veces al día, Diclofenac 50 mg/ 3veces/día, Ibuprofen, 400 mg/4veces/día, Indometacina 25 mg/3 veces/día y Naproxen 250 mg/2veces/día. Solamente el Naproxen a dosis de 500 mg /2 veces/día es más eficaz, pero la tolerancia de Nabumetona es superior a la del Naproxen a esta dosis. La Nabumetona produce mejoría en todos los parámetros de la enfermedad (dolor, movilidad, rigidez, inflamación articular...). Además la duración media de la rigidez matutina disminuye de 30 minutos antes del tratamiento a 5 minutos tras la terapia durante 6 semanas y la proporción de individuos con movilidad limitada disminuyó del 21% al 11% al final del estudio (24, 25).

Se han realizado otros ensayos clínicos administrando dosis de Nabumetona de 800 mg 1 o 2 veces al día, produciéndose una mejoría moderada del 75 y 76,9% respectivamente, demostrándose de esta forma que no

se alcanza mayor eficacia en la administración de más de una dosis diaria (7).

5.3. Reumatismos extra-articulares y enfermedades de tejidos blandos

Nabumetona es eficaz en el tratamiento de este tipo de afecciones. El grado de mejoría del dolor en reposo, en movimiento, o a la presión y de la movilidad articular es mayor en estos casos que en enfermos afectados de artritis reumatoide u osteoartritis y el grado de atenuación de todos estos síntomas ocurre más rápidamente (26). Su eficacia se ha puesto de manifiesto en: dolor lumbar, síndrome del cuello-hombro-mano, síndrome cérvico-braquial y periartrosis escapulo-humeral.

No parece sin embargo, que exista una eficacia superior de la Nabumetona respecto a la Indometacina en la espondilitis anquilopoyética por lo que este último fármaco sigue siendo tratamiento de elección en esta enfermedad.

6. Efectos adversos

Los efectos adversos que produce la Nabumetona son similares a los de otros AINEs aunque su incidencia es menor.

1. Efectos gastrointestinales: Son los más frecuentes producidos por este fármaco. Entre ellos cabe destacar: dolor abdominal, dispepsia, diarrea, náuseas y flatulencia. En algunos estudios se ha establecido una relación entre la frecuencia de diarrea y la utilización de dosis más elevadas (7).
2. Sistema Nervioso Central: Cefalea, mareo, fatiga, vértigo, somnolencia, insomnio.
3. Efectos dermatológicos: Rash, prurito.
4. Efectos sensoriales: Tinnitus y visión anormal.
5. Sistémicos: Edemas.

Algunos estudios han mostrado mayor incidencia de reacciones adversas en las mujeres frente a los hombres (16% vs 13%) (13). Existen también estudios que parecen mostrar una mayor incidencia de efectos adversos en la población anciana respecto a la población joven (7).

No parece sin embargo, que exista una mayor incidencia de efectos adversos al aumentar las dosis de Nabumetona (16).

En un ensayo multicéntrico llevado a cabo en Gran Bretaña se observó que el 26% de los pacientes incluidos presentaba uno o más efectos adversos. De éstos los más frecuentes eran los siguientes: 7% dispepsia, 5% náuseas o vómitos, 2% diarrea y 1% rash (47).

Ensayos clínicos en los que se compara nabumetona con placebo u otros AINEs en el tratamiento de pacientes con osteoartritis

Referencia	Localización	Dosis diaria y nº pacientes	Diseño del estudio y duración	Anal-gesia	Mejoría funcional	Efectos secundarios
Comparación con placebo (PLA)						
Blechman (1987) (40)	Cadera. Rodilla.	N 1000(47) PLA (48)	Paralelo 6 semanas	N > PLA	N > PLA	PLA ≤ N
Fillgrass & Grahame (1984) (41)	Cadera. Rodilla.	N 2000 PLA (17)	Cruzado 2 semanas	N > PLA	N > PLA	N = PLA
Comparación con aspirina (ASA)						
Appelrouth et al.(1987) (25)	Cadera. Rodilla. Columna.	N 1000 (169) ASA	Paralelo 3600(163)	N > ASA 6 meses	N = ASA	N < ASA
Comparación con diclofenac (DIC)						
Kaik & Broll (1983) (42)	Cadera .Rodilla.	N 1000. DIC 150 (27)	Cruzado 6 semanas	N = DIC	N = DIC	N = DIC
Comparación con ibuprofen (IBU)						
Shadford & Crook (1985) (43)	Rodilla.	N 1000 (13) IBU 1600 (17)	Paralelo 8 semanas	N = IBU	N = IBU	N = IBU
Comparación con indometacina (IND)						
Carle & Roiman (1985) (44)	Cadera. Rodilla. Columna.	N 1000-2000 (38) IND 75-150 (32)	Paralelo 6 semanas	N = IND	N = IND	N ≤ IND
Wade & Fletcher (1985) (45)	Cadera. Rodilla. Columna.	N 1000-2000 (51) IND 75-150 (48)	Paralelo 6 semanas	N = IND	N = IND	N ≤ IND
Comparación con naproxen (NAP)						
Ginsberg & Famaey (1982) (46)	Cadera. Rodilla.	N 1000.NAP 500 (25)	Cruzado 2 semanas	N = NAP	N = NAP	N = NAP
Pease et al. (1985) (47)	Cadera. Rodilla.	N 1000. NAP 1000 (18)	Cruzado 4 semanas	N = NAP	N = NAP	N ≤ NAP
Pisko et al (1987) (24)	Cadera. Rodilla. Columna.	N 1000 (227) NAP 500 (228)	Paralelo 6 meses	N = NAP	N = NAP	N = NAP
Poiley (1987) (48)	Cadera. Rodilla. Columna.	N 1000 (18) NAP 500 (19)	Paralelo 6 meses	N = NAP	N = NAP	N = NAP
Verbruggen et al. (1982) (49)	Cadera. Rodilla. Columna.	N 1000. NAP 500 (21)	Cruzado 2 semanas	N = NAP	N = NAP	N ≤ NAP

Respecto a la tolerabilidad gastrointestinal, la incidencia de reacciones adversas que produce la Nabumetona es comparable a las que producen: placebo, Ibuprofen y Naproxen, pero menor a la que se observa con ácido acetil salicílico y Diclofenac, sobre todo en lo que se refiere a dolor abdominal, náuseas y diarrea (7).

Por los que se refiere a los datos analíticos han sido comunicados con escasa frecuencia: aumento discreto de transaminasas y ácido úrico, sin que estas manifestaciones hayan tenido trascendencia clínica.

7. Interacciones

Las interacciones farmacológicas de la Nabumetona más interesantes son las siguientes:

1. *Con los anticoagulantes:* La Nabumetona presenta una alta afinidad por las proteínas plasmáticas a las que se une en un alto porcentaje, la administración conjunta con anticoagulantes orales; puede teóricamente producir una interacción de fijación, pero en todo caso, los datos de que se dispone hasta la actualidad muestran que la Nabumetona es el AINE que menos repercusiones produce en este sentido.
2. *Antiácidos:* Aunque suele existir una disminución en la biodisponibilidad al administrar antiácidos con otros AINEs, no parece ser que la Nabumetona esté influenciada por la administración concomitante de antiácidos (3).
3. *Alimentos:* La biodisponibilidad del 6-MNA no se altera con los alimentos pero puede aumentar con la coadministración de leche (3).

8. Contraindicaciones

1. No debe administrarse Nabumetona a pacientes en los que el ácido acetil salicílico u otros AINEs hayan causado reacciones de asma, urticaria u otro tipo de reacciones de hipersensibilidad.
2. Úlcera péptica activa.
3. Disfunción hepática grave (cirrosis)

9. Posología y presentación clínica

La dosis habitual de Nabumetona para los adultos es de 1 g/día, administrado por vía oral en una única toma diaria con o sin alimentos. En situaciones de especial gravedad la dosis puede aumentarse a 1,5 g o 2 g/día, bien sea en dosis única o fraccionada cada 12 horas.

No hay datos clínicos para la recomendación de su uso en niños.

En ancianos las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio estacionario, son generalmente más elevadas que en individuos jóvenes sanos (10).

Generalmente no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En pacientes sometidos a hemodiálisis las concentraciones plasmáticas del metabolito activo en el equilibrio estacionario son similares a las observadas en individuos sanos. Dada su extensa unión a proteínas, el 6MNA no es dializable.

La presentación clínica se realiza en forma de comprimidos recubiertos de 500 mg de Nabumetona; glicolato sódico de almidón, lauril sulfato sódico, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, saborizante caramelo líquido, polietilenglicol, dióxido de Titanio y sacarina sódica 0.06 mg.

Los envases contienen 40 comprimidos.

10. Intoxicación

No existe un antídoto específico. En caso de sobredosificación se recomienda el lavado gástrico, seguido de la administración oral de hasta 60 g de carbón activado, en dosis divididas, con terapia adecuada de soporte.

11. Conclusiones

La Nabumetona es un nuevo antiinflamatorio no esteroideo que dada su característica de ser un compuesto no ácido, evita el daño directo sobre la mucosa gastrointestinal. Además la Nabumetona como profármaco no tiene acción sobre la inhibición de prostaglandinas.

A destacar entre sus propiedades farmacocinéticas está su larga vida media de eliminación, aproximadamente 24 horas, lo que permite una cómoda posología de dosis única diaria.

Las aplicaciones terapéuticas fundamentales son el tratamiento de la artritis reumatoide y osteoartritis, donde ha demostrado al menos una eficacia similar a la de los AINEs que vienen siendo utilizados en este tipo de afecciones. Su utilidad clínica se extiende también a todas las afecciones para las que normalmente está indicada la utilización de AINEs.

No es necesario llevar a cabo un ajuste posológico en caso de insuficiencia renal y su acción lesiva sobre el riñón es menor que la de otros AINEs.

Son necesarios, sin embargo, más estudios para valorar su utilidad y tolerancia en niños, así como su utilización en otras circunstancias especiales.

BIBLIOGRAFIA

1. Dahl SL. Nabumetone: a "nonacid" nonsteroidal antiinflammatory drug. *Ann Pharm* 1993; 27 (4): 456-63.
2. Hyneck ML. An overview of the clinical pharmacokinetics of nabumetone. *J Rheum* 1992; 19 (Suppl. 36): 20-24.
3. Friedel HA, Todd PA. Nabumetone. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in rheumatic diseases. *Drugs* 1988; 35: 504-524.
4. Mangan FR, Flack JD, Jackson D. Preclinical overview of Nabumetone. pharmacology, bioavailability, metabolism and toxicology. *Am J Med* 1987; 83 (Suppl. 4B): 6-10.
5. Brett MA, Buscher G, Ellrich E et al. Nabumetone: evidence for the lack of enterohepatic circulation of the active metabolite 6-MNA in humans. *Drugs* 1990; 40 (Suppl. 5): 67-70.
6. Von Schrader, Buscher G, Dierdorf D et al. Nabumetone a novel anti-inflammatory drug: the influence of food, milk, antacids and analgesics on bioavailability of single oral doses. *Int J Clin Pharmacol, Ther and Toxic* 1983; 21: 311-321.
7. Friedel MA, Laugtry HD, Backley MM. Nabumetone. A reappraisal of its pharmacology and therapeutic use in rheumatic diseases. *Drugs* 1993; 45 (1): 131-156.
8. Boelaert J, Jonnaert HA, Daneels RF et al. Nabumetone pharmacokinetics in patients with varying degrees of renal impairment. *Am J Med* 1987; 83 (Suppl. 4B): 107-109.
9. Maleev A, Vlahov V, Gruev J et al. Liver insufficiency as a factor modifying the pharmacokinetic characteristic of the preparation nabumetone. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1986; 24 (8): 425-429.
10. McMahon FG, Vargas R, Ryan JR et al. Nabumetone kinetics in the young and elderly. *Am J Med* 1987; 83 (Suppl. 4B): 92-95.
11. Kendall MJ, Chellingsworth MC, Jubb R et al. A pharmacokinetic study of the active metabolite of nabumetone in young healthy subjects and older arthritis patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36 (3): 299-305.
12. Ip M, Lowis DA, Shaw J et al. Effect of non-steroidal antiinflammatory drugs on neutrophil chemotaxis and in vitro and in vivo study. *Br J Rheumatol* 1990; 29 (5): 363-367.
13. Pellerin I, Restelli L, Vaiani G et al. Nabumetone in postoperative pain: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Br J Rheumatol* 1992; 31 (Suppl. 2): 170.
14. Blower PR. The unique pharmacologic profile of nabumetone. *J Rheumatol* 1992; 19 (Suppl. 36): 13-19.
15. Jeremy JY, Mikhailidis DP, Barradas MA et al. The effect of nabumetone and its principal active metabolite on in vitro human gastric mucosal prostanoid synthesis and platelet function. *Br J Rheumatol* 1990; 29 (2): 116-119.
16. Jackson RE, Mitchell FN, Brindley DA. Safety evaluation of nabumetone in United States Clinical Trials. *Am J Med* 1987; 83 (Suppl. 4B): 115-120.
17. Shorrock CJ, Rees WDW. Comparison of indomethacin and nabumetone on human gastric morphology and blood flow. *Br J Rheumatol* 1992; 31 (Suppl. 2): 166.
18. Roth SH, Tindall EA, Jain AK et al. A controlled study comparing the effects of nabumetone, ibuprofen and ibuprofen plus misoprostol on the upper gastrointestinal tract mucosa. *Arch Intern Med* 1993; 153 (22): 2565-71.
19. Roth SH. Upper gastrointestinal safety with nabumetone. *J Rheumatol* 1992; 19 (Suppl. 36): 74-79.
20. Jeremy JY, Miknailidis DP, Barradis MA et al. The effect of nabumetone and its principal active metabolite on in vitro human gastric mucosal prostanoid synthesis and platelet function. *Br J Rheumatol* 1990; 29 (2): 116-119.
21. Münzel P, Lemmel EE. Efficacy and safety of nabumetone in 4541 elderly patients from a drug monitoring study. *Drugs* 1990; 40 (Suppl. 5): 62-64.
22. Stroechmann I, Fedder M, Zeidler H. German drug monitoring studies with nabumetone. *Drugs* 1990; 40 (Suppl. 5): 38-42.
23. Pownall R, Knapp MS, Kowanko IC et al. The therapeutic effectiveness of nabumetone given at different times of day including domiciliary self-measurement of circadian variations in the signs and symptoms of rheumatoid arthritis. *Royal Society of Medicine International Congress and Symposium series* 69: 113-123, 1985.
24. Pisko EJ, Bockow BJ, Box P et al. Six month multicenter study comparing nabumetone and naproxen in the treatment of osteoarthritis. *Am J Med* 1987; 83 (Suppl. 4B): 86-91.
25. Appelrouth DJ, Baim S, Chang RW et al. Comparison of the safety and efficacy of nabumetone and aspirin in the treatment of osteoarthritis in adults. *Am J Med* 1987; 83 (Suppl. 4B): 78-81.

26. Stroehmann Y, Giersch KH, Zeidler H et al. Efficacy and safety of nabumetone in patients with rheumatic diseases. *Drugs* 1990; 40 (Suppl. 5): 50-52.

27. Lanier LG, Turner Jr RA, Collins RL et al. Evaluation of nabumetone in the treatment of active adult rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1987; 83 (Suppl. 4B): 40-43.

28. Turner RA, Brindley DA, Mitchell FM. Nabumetone: a single-center three-week comparison with placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1987; 83 (Suppl. 4B): 36-39.

29. Bernhard GC, Appelrouth DJ, Bankhurst AD et al. Long-term treatment of rheumatoid arthritis comparing nabumetone with aspirin. *Am J Med* 1987; 83 (Suppl. 4B): 44-49.

30. Wojtulewski JA. A double-blind study of nabumetone in rheumatoid arthritis. *Royal Society of Medicine International Congress and Symposium Series* 1985; 69: 79-88.

31. Zoma A, Capell H. Double-blind study to compare the effectiveness and tolerance of nabumetone with indomethacin in patients with rheumatoid arthritis attending a hospital outpatient clinic. *Royal Society of Medicine International Congress and Symposium Series* 1985; 69: 73-78.

32. Brobyn RD. Nabumetone in the treatment of active adult rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1987; 83 (Suppl. 4B): 50-54.

33. Caruso J. A comparative study of nabumetone and naproxen in rheumatoid arthritis. *Royal Society of Medicine International Congress and Symposium Series* 1985; 69: 89-94.

34. Fostiropoulos G, Croydon EAP. A comparative study of the effectiveness and safety of two non-steroidal anti-in-

flammatory agents, nabumetone and naproxen in rheumatoid arthritis. *J Int Med Res* 1982; 10: 204-207.

35. Greb WH, Von Schrader HW, Cerlek S et al. Endoscopic studies of nabumetone in patients with rheumatoid arthritis: a comparative endoscopic and histologic evaluation. *Am J Med* 1987; 83 (Suppl. 4B): 19-24.

36. Hazleman BL, Thomas PP. Single-blind comparative study of Relafen (nabumetone) against naproxen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1987; 83 (Suppl. 4B): 60-64.

37. Richards AM, Burry HC, Treadwell BLJ et al. Nabumetone, a new non-steroidal anti-inflammatory drug: a comparison with naproxen. *New Zed Med J* 1983; 96: 1015-1016.

38. Vasey FB, Germain BF, Espinoza LR. Controlled evaluation of nabumetone in the treatment of active adult rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1987; 83 (Suppl. 4B): 55-59.

39. Queiros MV, Pinto JH, Pintens H. Ensaio duplamente cego e cruzado de nabumetone versus sulindac no tratamento da artrite reumatóide. *O Medico* 1983; 109: 403-406.

40. Blechman WJ. Nabumetone therapy of osteoarthritis. *Am J Med* 83 1987; 83 (Suppl. 4B): 70-73.

41. Fillgrass J, Grahame R. Nabumetone: a double-blind study in osteoarthritis. *Pharmatherapeutic* 1984; 3: 592-594.

42. Kaik B, Broll H. Nabumetone, a new non-steroidal anti-rheumatic drug in the treatment of osteoarthritis. Abstract N° 575 presented at the 10th European Congress of Rheumatology. Moscow, 1983.

43. Shadforth MF, Crock PR. Study comparing nabumetone and ibuprofen

in osteoarthritis of the knee. *Royal Society of Medicine International Congress and Symposium Series* 1985; 69: 133-138.

44. Carle WK, Rotman H. General practice study of nabumetone and indomethacin in patients with osteoarthritis. *Royal Society of Medicine International Congress and Symposium Series* 1985; 69: 139-148.

45. Wade AG, Fletcher DM. Comparison of nabumetone and indomethacin in the treatment of patients in general practice with osteoarthritis. *Royal Society of Medicine International Congress and Symposium Series* 1985; 69: 149-160.

46. Ginsberg F, Famaey JP. Double-blind crossover study of nabumetone versus naproxen in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip. *J Int Med Res* 1982; 10: 209-213.

47. Pease CT, Storr J, Earle J et al. Endoscopic, histological and clinical assessment of two non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis. *Royal Society of Medicine International Congress and Symposium Series* 1985; 69: 105-112.

48. Poiley JE. Nabumetone versus naproxen in the treatment of osteoarthritis. *Am J Med* 1987; 83 (Suppl. 4B): 82-85.

49. Verbruggen LA, Cytryn E, Pintens H. Double-blind crossover study of nabumetone versus naproxen in the treatment of osteoarthritis. *J Int Med Res* 1982; 10: 214-218.

50. Nabumetone. En "therapeutic drugs" editado por Sir Colin Dolly. Churchill Livingstone. Londres 1992.

51. Morice A, Athertou A, Gleeson F et al. Pulmonary fibrosis associated with nabumetone. *Postgrad Med J* 1991; 67 (793): 1021-22.