
PRINCIPIOS ACTIVOS

DOLOR. 2007;22:207-15

Nabumetona

M. CODERCH ARIS, V. TORRENTE SEGARRA, A. ACOSTA PEREIRA Y A. RODRÍGUEZ DE LA SERNA

RESUMEN

En el presente artículo de revisión mostramos el perfil de eficacia y seguridad de nabumetona, sola o comparada con otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Presentamos los datos publicados en diferentes revistas y textos médicos que demuestran la eficacia de nabumetona en monoterapia, tanto en enfermedad degenerativa como inflamatoria autoinmune, y también su seguridad, lo que hace muy recomendable su uso dada, además, su comodidad posológica.

Palabras clave: Nabumetona. Eficacia. Seguridad. AINE.

ABSTRACT

This review article describes the efficacy and safety profile of nabumetone either alone, or compared to other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). It presents the data published in various medical reviews and articles showing the efficacy of nabumetone as monotherapy in degenerative diseases as well as autoimmune inflammatory diseases. The article recommends its use in view of its excellent safety and easy to comply with dosage regime. (DOLOR. 2007;22:207-15)

Corresponding author: Vicente Torrente Segarra, 35995vts@comb.es

Key words: Nabumetone. Efficacy. Safety. NSAIDS.

Departamento de Medicina Interna
Servicio de Reumatología
Unidad de Tratamientos Locales
y Hospital de Día de Reumatología
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Universidad Autónoma de Barcelona
Barcelona

Dirección para correspondencia:
Vicente Torrente Segarra
Servicio de Reumatología
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Mas Casanovas, 90
08025 Barcelona
E-mail: 35995vts@comb.es

INTRODUCCIÓN

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) constituyen uno de los grupos de medicamentos más prescritos en la práctica clínica, con múltiples usos terapéuticos tanto en el tratamiento de dolencias musculoesqueléticas –por ejemplo, la osteoartritis (OA) y la artritis reumatoide (AR)– como en otra amplia gama de indicaciones debido a sus efectos analgésico, antipirético y antiinflamatorio.

Sin embargo, su uso se ve limitado por la posible aparición de efectos adversos, como pueden ser la enfermedad ulcerosa péptica o la insuficiencia renal.

Por ejemplo, la necesidad de fármacos antiinflamatorios con una mejor tolerancia digestiva viene justificada por la estimación de hasta 16.000 muertes anuales debidas a hemorragia digestiva secundaria al uso de AINE en EE.UU.

Tanto los efectos terapéuticos como su potencial toxicidad se deben a la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX) y, en consecuencia, a la inhibición de prostaglandinas (PG) y tromboxanos. La enzima COX tiene dos zonas catalíticas: la ciclooxigenasa y la peroxidasa. Los AINE inhiben la COX, pero no la actividad peroxidasa del enzima. Se conocen al menos dos isoformas distintas de la ciclooxigenasa (también llamada prostaglandina H sintetasa): COX-1 y COX-2, las cuales son similares en un 60% y ambas catalizan la síntesis de PG a partir del ácido araquidónico.

La diferencia más importante entre ellas es su patrón de regulación y expresión tisular. La COX-1, o constitutiva, se expresa habitualmente en la mayoría de los tejidos, mientras que la COX-2 o inducible se expresa en los focos inflamatorios, las neoplasias y bajo determinadas circunstancias fisiológicas.

A partir de este paradigma, se ha postulado que el desarrollo de AINE con inhibición selectiva e incluso medianamente selectiva sobre la COX-2 podría conservar las propiedades antiinflamatorias de los AINE, minimizando sus efectos adversos, en especial los gastrointestinales y renales.

La nabumetona

La nabumetona (Fig. 1) es un fármaco antiinflamatorio activo por vía oral. Se trata de un profármaco que se absorbe en el tubo digestivo y que requiere una biotransformación, que tiene lugar en el hígado, para

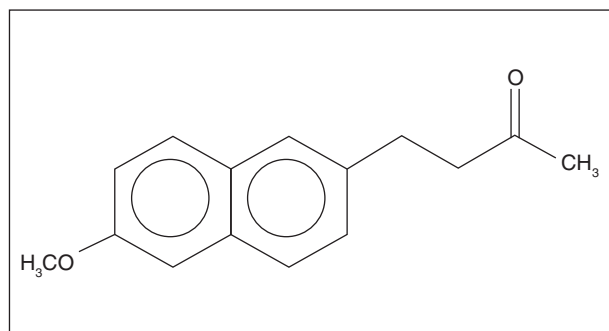


Figura 1. Nabumetona.

producir un metabolito activo (6-MNA) con propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. El metabolito activo posee una estructura química parecida al naproxeno.

MECANISMO DE ACCIÓN

La nabumetona es un profármaco que requiere la conversión al metabolito activo (6-MNA) para ejercer su actividad farmacológica. La acción antiinflamatoria de la nabumetona se debe a la inhibición periférica de la síntesis de las prostaglandinas debida a la inhibición de la enzima ciclooxigenasa por la 6-MNA.

Los estudios farmacológicos han demostrado que la 6-MNA tiene una actividad preferente sobre la isoenzima ciclooxigenasa 2 (COX-2), aunque esta acción no es totalmente selectiva y el fármaco también inhibe la ciclooxigenasa-1 (COX-1), enzima presente en los tejidos gástrico y renal.

Las prostaglandinas sensibilizan los receptores del dolor, con lo que su inhibición es la responsable de la acción analgésica de la nabumetona. Como ocurre con los demás antiinflamatorios, el umbral de dolor o las prostaglandinas ya existentes no son afectadas por la nabumetona, por lo que los efectos analgésicos se producen más bien en la periferia, la antipirexia se debe a una dilatación periférica producida por una acción central sobre el hipotálamo, lo cual ocasiona un aumento del flujo sanguíneo superficial, con la subsiguiente pérdida de calor corporal.

La inhibición de la síntesis de las prostaglandinas puede ocasionar un deterioro de la función renal, una reducción de la citoprotección de la mucosa gástrica y una inhibición de la agregación plaquetaria.

FARMACOCINÉTICA

Las dosis orales de nabumetona son bien absorbidas por el tracto digestivo. Los alimentos aumentan la velocidad de la absorción y, por lo tanto, las concentraciones plasmáticas máximas, pero no afectan a la cantidad total de fármaco absorbida. La nabumetona como tal es indetectable en el plasma debido a su rápida biotransformación a su metabolito activo el ácido 6-metoxi-naftilacético (6-MNA). A través del metabolismo hepático, el 35% de la nabumetona es convertida a 6-MNA y otros metabolitos no identificados. Se han observado concentraciones importantes de 6-MNA en el líquido sinovial.

La 6-MNA es convertida posteriormente en glucuronidos en el hígado, y es eliminada de esta forma en la orina en su mayor parte (< 80%). Sólo el 9% es eliminado por las heces.

INDICACIONES Y POSOLOGÍA

Es un fármaco indicado en el tratamiento sintomático de enfermedades osteomusculares en general y en el tratamiento de la artritis reumatoide aguda o crónica, la osteoartritis y la artrosis en particular.

Se recomienda una dosis inicial de 1.000 mg/día en una o dos administraciones, por vía oral. Esta dosis se puede incrementar en función de la respuesta del paciente hasta un máximo de 2.000 mg/día.

Los pacientes con insuficiencia renal, por lo general, no requieren reajuste en las dosis.

En ancianos, la administración de nabumetona da lugar a unas concentraciones plasmáticas de 6-MNA más elevadas que las que se obtienen en individuos de menor edad. Sin embargo, esta observación farmacocinética no parece tener trascendencia clínica cuando se compara a pacientes jóvenes y ancianos en lo relativo a la eficacia y los efectos adversos. En consecuencia, generalmente no se reducen las dosis de nabumetona cuando se trata a pacientes ancianos, y se recomiendan dosis entre 500-1.000 mg/día.

En niños, la nabumetona sólo se ha estudiado de manera limitada en grupos de niños y, por lo tanto, no se recomienda su uso en la infancia. Sin embargo, en un estudio abierto realizado en 99 pacientes con AR juvenil (de 2 a 16 años), nabumetona se utilizó de manera efectiva y segura. La dosis empleada fue de 30 mg/kg/día¹.

Estos estudios han sido respaldados por los datos de dos estudios más pequeños en los que se incluyó a 10 y 15 pacientes con artritis reumatoide juvenil^{2,3}.

CONTRAINDICACIONES

La nabumetona está contraindicada en pacientes con historia de enfermedades gástricas, incluyendo entre éstas la colitis ulcerosa, la úlcera péptica y las hemorragias gastrointestinales, así como en pacientes con insuficiencia cardíaca grave y en el tercer trimestre de la gestación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Los efectos gástricos de la nabumetona son más acentuados cuando el fármaco es administrado a sujetos que fuman o consumen alcohol. En todos éstos, se requiere una cuidadosa monitorización de los posibles efectos gástricos.

De igual forma, la nabumetona se debe usar con precaución en los pacientes con coagulopatías o hemofilia, debido a los efectos del fármaco sobre la función plaquetaria y la respuesta vascular a la hemorragia.

Los pacientes con alteraciones de la función hepática tienen un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas hepáticas durante el tratamiento con nabumetona, pueden obligar a prescribir el fármaco en forma discontinua.

La nabumetona y sus metabolitos se eliminan por vía renal, por lo que puede producirse acumulación del fármaco o de sus metabolitos en los pacientes con insuficiencia renal, lo cual aumenta el riesgo de toxicidad. En algunos casos, pueden ser necesarios reajustes en las dosis.

La nabumetona debe evitarse su uso en pacientes con hipersensibilidad a los salicilatos que hayan mostrado signos de angioedema, broncoespasmo o *shock*, ya que se ha observado el 5% de sensibilidad cruzada. Si la sensibilidad a los salicilatos es moderada, la nabumetona no está contraindicada.

La nabumetona está clasificada dentro de la categoría C de riesgo durante el embarazo y, por lo tanto, no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario, reduciéndose la dosis y la

duración del tratamiento lo máximo posible. Además, no se recomienda el uso de AINE durante el último trimestre debido a los efectos adversos potenciales sobre el feto tales como un cierre prematuro del *ductus arteriosus*. Consecuentemente, la nabumetona está contraindicada durante el tercer trimestre de embarazo. No se sabe si la nabumetona se excreta en la leche humana, por lo que se deberán tomar precauciones durante la lactancia.

INTERACCIONES

Pueden producirse efectos aditivos en pacientes que se encuentren bajo tratamiento con otros antiinflamatorios incluyendo los salicilatos, corticoides, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes y trombolíticos.

No se ha observado interacción entre la nabumetona y la warfarina: sin embargo como regla general se recomienda vigilar el tiempo de protrombina cuando la warfarina se administra concomitante con cualquier AINE, incluyendo la nabumetona.

Se pueden producir notables interacciones cuando se utiliza la nabumetona concomitantemente con agentes antineoplásicos mielosupresores, con globulina antitímocito y con cloruro de estroncio-89.

La administración conjunta de AINE, cidonovir y ciclosporina está contraindicada por el potencial aumento de la nefrotoxicidad.

Las concentraciones plasmáticas de litio pueden aumentar durante el tratamiento con nabumetona aumentando el riesgo de toxicidad. Se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de litio en pacientes tratados con AINE en general y con nabumetona en particular.

La nabumetona puede aumentar las concentraciones plasmáticas de digoxina, y este efecto es más significativo en pacientes con insuficiencia renal.

Se deben tomar precauciones si se administra el probenecid concomitantemente con la nabumetona.

Los AINE pueden reducir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de los diuréticos a través de sus efectos sobre las prostaglandinas renales. La concomitante administración de AINE con diuréticos, en particular triamterene, también puede aumentar el riesgo de una insuficiencia renal secundaria a una reducción del flujo sanguíneo renal. El uso

concomitante de nabumetona con diuréticos ahorradores de potasio como el triamterene o la espironolactona puede ocasionar hiperkalemia. De igual forma, la nabumetona puede reducir la efectividad de otros fármacos antihipertensivos como los β -bloqueantes o los inhibidores del enzima conversor de la angiotensina (IECA). Se recomienda una vigilancia cuidadosa con frecuentes monitorizaciones de la presión arterial en los pacientes tratados con nabumetona e IECA.

REACCIONES ADVERSAS

El efecto secundario más frecuente es la diarrea, que se produce en el 14% de los pacientes que reciben este fármaco. Se observan dolor abdominal e indigestión en el 13 y 12%, respectivamente. Menos frecuentes son la constipación, flatulencia, náuseas y vómitos, y sangre en las heces, que se ha observado con una frecuencia del 3 al 9%, según la serie descrita. Efectos gástricos más graves, incluyendo entre éstos la úlcera gástrica, se han observado en menos del 1% de los casos. Estas reacciones adversas pueden no ir precedidas de síntomas previos. La incidencia de hemorragias gástricas puede ser significativa en pacientes con historia de coagulopatías debido al efecto de la nabumetona sobre la agregación plaquetaria. De igual forma, el alcoholismo o el tabaquismo pueden también incrementar la frecuencia y gravedad de los efectos secundarios gastrointestinales.

Se ha observado *rash* maculopapular y urticaria en el 1-3% de los pacientes tratados con antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo la nabumetona. Otras reacciones dermatológicas atribuibles a los AINE que ocurren con menor frecuencia son el *rash* ampolloso, el prurito y la necrólisis epidérmica tóxica. En un pequeño número de pacientes se han descrito reacciones de fotosensibilización después de una exposición a rayos UV. Muy raras veces se han observado casos de pseudoporfiria cutánea.

En menos del 1% de los pacientes se ha informado colestasis con ictericia. Por el contrario, se han observado aumentos en las transaminasas hasta en el 15% de los pacientes, pero sin alcanzar niveles de riesgo. En menos del 1% de los casos, los valores de las transaminasas fueron tres veces mayores de lo normal. Si esto ocurre, el fármaco deberá prescribirse de modo discontinuo, de igual forma que si aparecen otras señales de deterioro hepático.

Las reacciones adversas sobre el sistema nervioso central se producen en el 3-9% de los pacientes tratados con AINE. Los más frecuentes son fatiga, aumento de la sudoración, insomnio, nerviosismo y somnolencia. El *tinnitus* es un efecto secundario frecuente que ocurre en el 3-9% de los pacientes tratados con AINE.

El edema, especialmente en la cara, los dedos, las manos y las extremidades inferiores, se observa igualmente en el 3-9% de los pacientes tratados con AINE, especialmente si presentan insuficiencia cardíaca.

Excepcionalmente, se han descrito casos de nefritis intersticial (< 1%), necrosis papilar, azotemia, hematuria y proteinuria, y síndrome nefrótico.

Los AINE han mostrado ocasionar disfunción plaquetaria, aunque este efecto suele ser transitorio y reversible.

REVISIÓN DE ESTUDIOS

Eficacia

De manera similar a lo que ocurre con otros inhibidores de la COX, se ha demostrado que la nabumetona es eficaz para reducir el dolor y la inflamación en los pacientes con artrosis, así como para el control del dolor, la inflamación y la rigidez en los pacientes con AR. Por otra parte, y como sucede también con otros inhibidores de la COX, no se ha demostrado que la nabumetona modifique la progresión de la enfermedad.

La actividad terapéutica se ha evaluado en pacientes con artrosis mediante el alivio de los síntomas y la analgesia. Los parámetros de eficacia utilizados han sido la evaluación global de la actividad de la enfermedad por parte del médico y del paciente, el alivio del dolor y la mejora en el índice de actividades y estilo de vida (*Activities and Lifestyle Index*).

En un elevado número de estudios de la artrosis, se ha comparado la nabumetona con otros AINE tradicionales como el ácido acetilsalicílico (AAS), el diclofenaco, la indometacina y el naproxeno, en dosis estándar.

En estudios respecto al placebo, la nabumetona se mostró superior en cuanto a la eficacia, aunque presentando mayor número de efectos adversos moderados^{4,5}. Comparando el naproxeno (250 mg dos veces al día) con la nabumetona (1 g antes de acos-

tarse), los resultados mostraron que tienen una eficacia y una tolerabilidad comparables a las dosis utilizadas⁶. En otro estudio multicéntrico y doble ciego, se comparó la eficacia y seguridad de la nabumetona 1 g al acostarse con AAS, 900 mg fraccionados en cuatro dosis, y se puso de manifiesto que, a estas dosis, la nabumetona era tan eficaz como AAS y producía menor índice de efectos adversos⁷.

En estudios de corta duración en los que se ha comparado nabumetona con AINE tradicionales se ha demostrado una eficacia similar a la de los fármacos de comparación. En estos ensayos se comparó nabumetona con otros inhibidores de la COX, como AAS, diclofenaco, indometacina y naproxeno en dosis estándar⁸⁻¹¹. En dos estudios algunos pacientes abandonaron prematuramente a causa de un efecto insatisfactorio con la dosis de 1 g/día^{6,7}. Esto indica que el margen de dosis terapéutico óptimo puede ser entre 1 y 2 g/día. De hecho, en un ensayo, en un ensayo multicéntrico en el que participaron 868 pacientes con artrosis a los que se administró nabumetona en diseño abierto, utilizando dosis ajustadas individualmente, de entre 1 y 2 g durante un período de hasta 8 años, el 70% de los pacientes mantuvieron o incluso mejoraron su respuesta inicial al tratamiento con el paso del tiempo¹².

Respecto a la artritis reumatoide, la nabumetona ha sido comparada con otros muchos inhibidores de la COX que se utilizan clínicamente. Los criterios empleados para evaluar la actividad terapéutica en estos ensayos han incluido con frecuencia el índice articular de Ritchie, la intensidad del dolor, evaluación global de la enfermedad por parte del médico y del paciente, duración de la rigidez matutina, tiempo empleado en caminar 15,2 metros, fuerza de presión y mejora en el índice de actividades y estilo de vida¹⁰.

La nabumetona 1 g al día o por la noche tiene un efecto analgésico y antiinflamatorio superior al placebo^{16,17}. Además, en estudios de comparación con otros inhibidores de la COX, la nabumetona parece ser igualmente bien o mejor tolerada que la mayoría de los AINE^{16,18}. En un estudio abierto de 1.490 pacientes con AR o artrosis tratados con nabumetona durante un período de hasta 8 años, la tasa de abandonos por falta de eficacia fue de un 9,1% de los pacientes¹².

En un estudio abierto con pacientes con artritis reumatoide juvenil, se observó un perfil de seguridad sin pérdida de eficacia en comparación con el tratamiento con AINE previo¹³. Participaron en el estudio 99 pacientes de 2-16 años de edad, que fueron tratados con

nabumetona 30 mg/kg 1 vez al día (en forma de un comprimido o un jarabe) durante 12 semanas. El perfil de acontecimientos adversos fue similar al de adultos con AR tratados con nabumetona.

En cuanto a espondilitis anquilopoyética, existe un estudio en que 42 pacientes tratados con nabumetona 1 g/2 día o con indometacina 50 mg/3 día, nabumetona presentó una eficacia comparable a la de indometacina, con un perfil gastrointestinal favorable a nabumetona¹⁴.

En estudios de patología de partes blandas, generalmente lesiones traumáticas, nabumetona se ha mostrado igual de eficaz que AAS, ibuprofeno y naproxeno¹⁵.

Seguridad gastrointestinal

Desde el punto de vista de su mecanismo de acción, la nabumetona tiene varias propiedades farmacológicas que pueden contribuir a producir una baja toxicidad gastrointestinal. Estas propiedades beneficiosas incluyen la formulación como profármaco no ácido, la inexistencia de recirculación enterohepática y posiblemente una inhibición preferente de la COX-2^{19,20}. Éstas disminuyen la influencia directa de la nabumetona y su metabolito 6-MNA sobre la mucosa GI y reducen al mínimo el riesgo de lesión de la mucosa causada por el fármaco²¹.

Dado que la nabumetona, a diferencia de otros AINE, es un profármaco, su efecto de inhibición de la síntesis de prostaglandinas es escaso hasta que es convertida en su forma activa. En consecuencia, la nabumetona tendrá pocos efectos sobre la mucosa durante la fase de absorción y, puesto que, a diferencia de la mayoría de los demás inhibidores de la COX, no es secretada por la bilis, tendrá pocos efectos por esta vía.

Un estudio multicéntrico publicado por GJ Morgan, M Poland y RE de Lapp evaluó la eficacia y seguridad de la nabumetona (1.000-2.000 mg/día) vs. al diclofenaco (100-200 mg/día), el naproxeno (500-1.500 mg/día), el ibuprofeno (1.200-3.200 mg/día) o piroxicam (10-20 mg/día), en pacientes con osteoartritis (OA) o artritis reumatoide (AR), en pacientes de 65 años o mayores²².

La nabumetona fue tan efectiva como el resto de AINE en el tratamiento de los síntomas de los pacientes con OA y AR.

El ibuprofeno y el diclofenaco causaron mayor dolor abdominal que la nabumetona ($p < 0,05$). La frecuencia del dolor abdominal se relacionó con la

dosis recibida en todos los AINE, excepto en la nabumetona. La diarrea se presentó significativamente en más casos tratados con nabumetona que con ibuprofeno. No hubo cambios significativos en la función renal en ninguno de los grupos. Se dieron elevaciones significativas de las enzimas hepáticas en el grupo tratado con diclofenaco.

Además, el hecho de duplicar la dosis de nabumetona de 1.000 mg/día a 2.000 mg/día, no resultó en un incremento proporcional de los efectos adversos, mientras que en el resto de AINE con los que fue comparada, sí se detectó un aumento de los efectos adversos ante el incremento de dosis.

Finalmente, la eficacia y la seguridad de la nabumetona en pacientes de 65 años o mayores fue similar a la eficacia y seguridad observada en pacientes de menor edad.

Huang, et al. evaluaron la diferencia de acontecimientos adversos GI en ensayos de comparación de la nabumetona con inhibidores de COX-1/COX-2 convencionales. En este metaanálisis se identificaron 13 estudios que incluían 29 grupos de tratamiento y un total de 49.501 pacientes. Las pruebas de heterogeneidad no observaron diferencias significativas entre los diversos estudios incluidos en el metaanálisis. Globalmente, los síntomas dispépticos de gases, estreñimiento y diarrea fueron los acontecimientos adversos registrados con mayor frecuencia, y supusieron el 98,6% del total de acontecimientos adversos GI. Hubo un número significativamente mayor de pacientes tratados con los inhibidores de la COX no selectivos de comparación que presentaron acontecimientos adversos GI, en comparación con los pacientes tratados con nabumetona ($p = 0,007$). De hecho, tras un ajuste respecto al total de pacientes-años de exposición, los episodios indeseables GI fueron de 10 a 36 veces más probables en los pacientes tratados con un inhibidor de la COX no selectivo en comparación con los tratados con nabumetona²³.

Es interesante señalar que dicho metaanálisis sugiere que la seguridad GI de este fármaco es superior a la de los inhibidores de la COX no selectivos de comparación. Esta observación es uniforme tanto en los pacientes que participaron en estudios sin endoscopia como en los que lo hicieron en estudios *endoscópicos*.

Seguridad en administración de forma conjunta con terapia anticoagulante

El uso de antiinflamatorios no esteroideos en pacientes tratados con anticoagulantes orales está des-

aconsejado generalmente debido al número de interacciones que podrían incrementar el riesgo de complicaciones hematológicas. Datos disponibles sugieren que el AINE nabumetona no produce tal interacción.

Se llevó a cabo un estudio a doble ciego, aleatorio con control-placebo elaborado para evaluar la nabumetona (1-2 g/día durante cuatro semanas) en pacientes con osteoartritis y con el riesgo tromboembólico estabilizado previamente con acenocumarol. La eficacia se consideró como punto final, en la proporción de pacientes que mantuvieron el INR en los márgenes establecidos y a quienes no se les tuvo que ajustar la dosis de acenocumarol²⁴.

En dicho estudio se concluyó que el tratamiento con nabumetona no alteró los niveles de INR en comparación con el grupo placebo, en pacientes anticoagulados con acenocumarol, que requirieron tratamiento con AINE. Estos resultados sugieren que la nabumetona no produce interacciones clínicamente relevantes con el acenocumarol. En pacientes anticoagulados por vía oral sin otros factores de riesgo asociados, que fueron tratados con nabumetona 1-2 g/día durante cuatro semanas, no se objetivó la necesidad de aumentar la monitorización de los niveles de INR.

Teniendo en cuenta estos datos concluyentes, actualmente se puede encontrar, en tablas de recomendaciones oficiales, a la nabumetona clasificada en el grupo de fármacos exentos de interacciones con el acenocumarol (Tabla 1).

CONCLUSIONES

Desde la aparición en nuestra práctica diaria de los primeros fármacos antiinflamatorios, como el AAS, hace ya más de un siglo, ha habido una intención constante de encontrar fármacos con propiedades antiinflamatorias iguales o superiores, pero con menor toxicidad. Como resultado de ello, se ha desarrollado una amplia gama de inhibidores de la COX, que se han ido introduciendo en el ámbito clínico a lo largo de estas últimas décadas. Aunque la eficacia antiinflamatoria de estos fármacos ha sido en gran parte similar, se ha intentado encontrar inhibidores de la COX con un perfil de efectos adversos más favorable, en especial en cuanto a los relacionados con úlceras GI o las complicaciones hemorrágicas, así como en lo relativo a los acontecimientos adversos cardiovasculares, hematológicos y renales.

En el uso clínico la nabumetona presenta una eficacia antiinflamatoria similar a la de una amplia gama de otros inhibidores COX-1/COX-2 e inhibidores selectivos de la COX-2. Por lo que respeta a la seguridad, la nabumetona ha sido objeto de un examen detallado en grandes estudios de farmacovigilancia poscomercialización que han demostrado que el fármaco es bien aceptado por los pacientes, con una incidencia muy baja de lesiones renales o hepáticas y de supresión de la médula ósea, así como de desencadenamiento de una insuficiencia cardíaca o edema. Es interesante destacar que hay también una baja incidencia de complicaciones cardiovasculares, lo cual puede deberse al hecho de que el metabolito 6-MNA de nabumetona produce una inhibición de la agregación plaquetaria dosis-dependiente.

Con nabumetona, la incidencia acumulativa de efectos adversos gastrointestinales en ensayos clínicos grandes y en estudios de farmacovigilancia poscomercialización ha sido considerablemente inferior. Esto se atribuye al carácter no ácido del fármaco original nabumetona, así como a la inexistencia de circulación enterohepática.

En resumen, nabumetona es un profármaco inhibidor de la COX-1/COX-2 que se ha utilizado en el ámbito clínico desde hace aproximadamente dos décadas en el tratamiento de la AR, la artrosis y otros trastornos reumáticos. En la actualidad, la evidencia existente indica que el tratamiento a largo plazo con nabumetona en estos trastornos puede ofrecer, además, a los pacientes un perfil de seguridad GI superior al de los inhibidores COX-1/COX-2 no selectivos, que parece similar al de un inhibidor selectivo COX-2, aunque conservando las propiedades de prevención cardiovascular.

De varios estudios llevados a cabo hasta hoy, se puede concluir que el uso de la nabumetona para el tratamiento sintomático de pacientes con AR, osteoartritis y artrosis entre otros, podría ser considerado como alternativa para el tratamiento de dichos pacientes que han resultado hipersensibles a los AINE convencionales²⁵.

Del mismo modo que la eficacia y la seguridad de la nabumetona demostrada en varios estudios, garantizan el futuro de la investigación en el tratamiento de la artritis reumatoide, así como de otras dolencias osteomusculares.

Otro aspecto que cabría destacar sobre la nabumetona es su posología. Generalmente, se aconseja un inicio de dosis, y en muchos casos una dosis de mantenimiento de 1.000 mg al día, administrado en toma única. Este hecho, contrastándolo con la media

Tabla 1. Interacciones, acenocumarol y AINE

Medicamento	Riesgo	Descripción
AAS	S*	– El riesgo de interacción con AAS u otros salicilatos acetilados (diflunisal, triflusal) es significativo por su marcada acción antiagregante plaquetaria, ulcerogénica y elevada unión a proteínas plasmáticas. Este riesgo es dosis-dependiente. A dosis altas posee un efecto hipoprotrombinémico intrínseco. A dosis bajas, el riesgo es menor, pero existe. Se ha demostrado que en pacientes con valvulopatía cardíaca tratados con warfarina y AAS 100 mg/día, aumenta el riesgo de episodios hemorrágicos. El riesgo no se limita a la vía sistémica, pues se han descrito casos de hemorragia digestiva asociada a metilsalicilato por vía tópica
Celecoxib	S	– A pesar de su teórico menor riesgo ulcerogénico, se han descrito casos aislados de aumento del TP y episodios de sangrado en pacientes tratados con anticoagulantes, probablemente debidos a una inhibición competitiva del metabolismo hepático y desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas.
Diclofenaco	N	– En un estudio cruzado doble ciego en 32 pacientes no se observó interacción.
Fenilbutazona	S*	– Se considera la interacción más peligrosa. El aumento del efecto anticoagulante es marcado, afecta a todos los pacientes y puede manifestarse tras 1-2 días de comenzar el tratamiento con fenilbutazona. Su uso está absolutamente contraindicado.
Ibuprofeno	S	– En varios estudios controlados de corta duración, con grupos pequeños de pacientes y dosis hasta de 2.400 mg/día, no se ha detectado interacción. Sin embargo, se ha descrito un caso aislado de aumento del TP y sangrado en un paciente anciano.
Indometacina	S	– Se han descrito casos aislados de interacción, pero estudios con pequeños grupos de voluntarios sanos no evidenciaron interacción al administrar 100 mg/día.
Ketoprofeno	S	– Se ha descrito un caso aislado de aumento del TP y sangrado en un paciente anciano, pero otros estudios en los que se administraron 200 mg/día no han observado estos síntomas.
Ketorolaco	N	– Sólo existe un estudio en 10 voluntarios sanos jóvenes, en los que no se apreció efecto significativo.
Meloxicam	N	– Un estudio con 13 voluntarios sanos no detectó diferencias en los parámetros farmacocinéticos ni farmacodinámicos de la warfarina al añadir meloxicam durante siete días.
Metamizol	N	– No existe información disponible, pero se ha demostrado la existencia de interacción con otros derivados pirazólicos, como la fenilbutazona. Sin embargo, aparentemente el riesgo de interacción es menor porque posee un menor efecto gastrolesivo y una menor proporción de unión a proteínas plasmáticas.
Nabumetona	N	– En un estudio controlado doble ciego, realizado en España, en 58 pacientes con osteoartritis y riesgo tromboembólico tratados con acenocumarol (1-2 g/día durante cuatro semanas), no se observó modificación del INR al añadir nabumetona en comparación con placebo. Sin embargo, se han descrito casos aislados que aconsejan precaución.
Naproxeno	N	– Existen estudios en los que no se ha detectado interacción al administrar 750 mg/día, pero en otras fuentes no se describe.
Nimesulida	N	– Se considera que no existe interacción o es clínicamente irrelevante. En un estudio con 10 pacientes no se observaron cambios en el TP.
Paracetamol	N/S	– Se considera seguro a dosis bajas, pero no a dosis altas. En estudios de casos y controles ha demostrado aumentar el TP a dosis altas (> 2,5 g/día) y bajas (325 mg/día) en tratamientos prolongados, aunque se ha cuestionado su importancia clínica. Sin embargo, al no tener acción antiagregante plaquetaria y ser poco gastrolesivo, se suele recomendar como analgésico de elección. Aunque no puede indicarse cuál es la dosis «segura», se aconseja limitarla a 2 g/día durante períodos cortos de tratamiento.
Piroxicam	S	– En un estudio se ha observado un ligero aumento del TP en 4 de 10 pacientes que tomaban 20 mg/día, así como en dos casos clínicos aislados. Se considera que su uso puede asociarse a un mayor riesgo de úlcera péptica sangrante.
Sulindac	S	– No ha demostrado interacción en estudios con series cortas de voluntarios sanos, pero sí se han comunicado casos aislados de hipoprotrombinemia y sangrado.
Tolmetín	S	– Los datos son contradictorios, pues en estudios a dosis de 800-1.200 mg/día no se ha observado interacción, pero en otros se ha detectado aumento del TP y sangrado.

Riesgo: S*: interacciona significativamente; S: interacciona aunque puede no ser relevante; N: no hay evidencia de interacción.

de edad de dicho grupo de pacientes, convierte a la nabumetona en un fármaco de cómoda administración, que favorece así el cumplimiento terapéutico.

La nabumetona, administrada en forma de dosis única por la noche, se considera más eficaz que el empleo de una dosis en otros momentos del día²⁶.

BIBLIOGRAFÍA

- Haig A, Flavin S, Macdonald B, et al. An open label Study to establish dosing recommendations for nabumetone in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003 Apr;30(4):829-31.
- Ladely D, Lewitt B, Boike S. A study of the safety and pharmacokinetics of nabumetone and 6-MNA, and the protein binding of 6-MNA in patients with juvenile rheumatoid arthritis and the healthy adult volunteers following repeated oral doses of nabumetone (1000 mg) chewable tablet, 1997. Solna, Sweden: Meda AB; 1997 (data of file).
- Ostrov BE. Use of nabumetone to treat juvenile rheumatoid arthritis in children intolerant to other non-steroidal antiinflammatory drugs [abstract n.º 191]. *Arthritis Rheum.* 1996;39(9 suppl):S58.
- Blechman WJ. Nabumetone therapy of osteoarthritis: a six-week, placebo-controlled study. *Am J Med.* 1987;83(4B):70-3.
- Gillgrass J, Grahame R. Nabumetone: a double-blind study on osteoarthritis. *Pharmatherapeutica.* 1984;3(9):592-4.
- Pisko EJ, Strader K, Rise D, et al. A 6-month, double-blind study comparing nabumetone to naproxen in the threatment of osteoarthritis. *Pharmatherapeutica.* 1987;5(2):90-8.
- Apple Routh DJ, Baim S, Chang RW, et al. Comparision of the safety and efficacy of nabumetona and aspirin in the treatment of osteoarthritis in adults. *Am J Med.* 1987;83(4B):78-81.
- Friedel HA, Langtry HD, Buckley MM. Nabumetone: a reapraisal of its pharmacology and therapeutic use in rheumatic diseases. *Drugs.* 1993;45(1):131-56.
- Bellamy N, Bensen WG, Beaulieu A, et al. A multicenter study of nabumetone and diclofenac SR in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol.* 1995 May;22(5):915-20.
- Lister BJ, Poland M, DeLapp RE. Efficacy of nabumetone vesus diclofenac, naproxen, ibuprofen and piroxicam in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Am J Med.* 1993;95(2A):2S-9S.
- Cha HS, Koh JH, Jeon CH, Lee CK, Kim JS, Koh EM. Comparison of the efficacy and safety of naproxen CR and nabumetone in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2001 Dec;39(12):539-45.
- Fleischmann RM. Clinical efficacy and safety of nabumetone in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *J Rheumatol* 1992 Nov;36:32-40.
- Goodman S, Howard P, Haig A, Flavin S, Macdonald B. An open label study to establish dosing recommendations for nabumetone in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003 Apr;30(4):829-31.
- Palferman TG, Webley M.A comparative study of nabumetone and indomethacin in ankylosing spondylitis. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 1991;11(2):23-9.
- Hedner T, Samulesson O, Währborg P, Wadenvik H, Ung KA, Ekbohm A. Nabumetone: therapeutic use and safety profile in the management of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Drugs.* 2004;64(20):2315-43; discussion 2344-5. Review.
- Turner Jr RA, Brindley DA, Mitchell FN. Nabumetone: a single-center three week comparison with placebo in the threatment of rheumatoid arthritis. *Am J Med.* 1987;83(4B):36-9.
- Lanier BG, Turner Jr RA, Colins RL, et al. Evaluation of nabumetone in the treatment of active adult rheumatoid arthritis. *Am J Med.* 1987; 83(4B):40-3.
- Krug H, Broadwell LK, Berry M, et al. Tolerability and efficacy of nabumetone and naproxen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Ther.* 2000;22(1):40-52.
- Meade EA, Smith WL, De Witt DL. Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isozymes by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Biol Chem.* 1993;268(9):6610-4.
- Rothstein R. Safety profiles of leading nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.* 1998;105(5A):39S-43S.
- Somasundaram S, Hallar H, Rafi S, et al. The biochemical basis of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced damage to the gastrointestinal tract: a review and a hypothesis. *Scand J Gastroenterol.* 1995;30(4):289-99.
- Morgan CJ, Poland M, DeLapp RE; Department of Medicine, Dartmouth Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire 03756. Efficacy and safety of nabumetone versus diclofenac, naproxen, ibuprofen, and piroxicam in the elderly. *Am J Med.* 1993 Aug 9;95(2A):19S-27S.
- Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Gastrointestinal safety profile of nabumetone: a meta-analysis. *Am J Med.* 1999;107(6A):55S-61S.
- Pardo A, García-Losa M, Fernández-Payón A, et al. A placebo-controlled study of interaction between nabumetone and acenocoumarol. *Br J Clin Pharmacol.* 1999 Apr;47(4):441-4.
- Prieto A, De Barrio M, Martín E, et al. Tolerability to nabumetone and meloxicam in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Apr;119(4):960-4. Epub 2007 Feb 9.
- Pownall R, Knapp MS, Kownako IC, et al. The therapeutic effectiveness of nabumetone given at different times of day including domiciliary self-measurement of circadian variations in the sings and symptoms of rheumatoid arthritis. In: Panayi CS, Price JD, Rotman H, editors. *Nabumetone: anovel anti-inflammatory.* International Congress and Symposium Series (ICSS) 69. London: Royal Society of Medicine Press, q985; 113-23.