

FENBUFEN NUEVO ANTIINFLAMATORIO NO ESTEROIDEO

A. CASALLAS

INTRODUCCION

Una variedad de nuevos agentes antiinflamatorios no esteroideos están siendo investigados a través del mundo en cuanto a su posible utilidad en el tratamiento de la inflamación en el hombre. Muchos son compuestos químicamente similares y tienen la propiedad biológica común de inhibir la síntesis de prostaglandinas (1, 2). Aunque existe el ideal común de obtener agentes curativos para tratar la inflamación, todavía no han sido ideados modelos de laboratorio con eficacia comprobada para detectar tales agentes. Entonces, los esfuerzos continúan orientados a encontrar compuestos químicos que si bien son similares en estructura a los actualmente disponibles, por otra parte muestren características que en alguna forma los hagan superiores en seguridad y eficacia a los medicamentos que hasta hoy se han constituido como pilares en el manejo médico de la inflamación.

Dr. Alvaro Casallas G.: Director Departamento Médico, Cyanamid de Colombia.

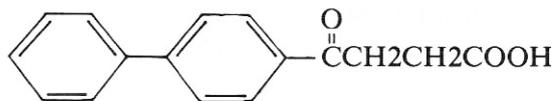
Solicitud de separatas al Dr. Casallas.

Uno de estos compuestos resultantes de la ardua tarea investigativa es el fenbufen, ácido 3-(4-bifenil carbonil) propiónico, el cual ha demostrado tanto en estudios experimentales en animales (3) como en numerosos estudios controlados en humanos (4), excelentes propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Por otra parte, la baja incidencia de efectos colaterales y la poca severidad de los mismos determinan finalmente su posición de avance indiscutible dentro del grupo de compuestos antiinflamatorios no esteroideos.

DESCRIPCION

Fenbufen es un agente antiinflamatorio, analgésico y antipirético, no esteroide, cuya designación química es ácido 3-(4-bifenilcarbonil) propiónico.

La fórmula estructural es la siguiente:



ácido 3-(4-bifenilcarbonil) propiónico

Fenbufen es un polvo blanco y cristalino, soluble en soluciones alcalinas y en

diversos disolventes orgánicos a la temperatura ambiente.

FARMACOLOGIA CLINICA

Fenbufen ha demostrado poseer actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética, en diversas pruebas efectuadas en especies animales (3). Se demostró que su actividad analgésica es independiente de su acción antiinflamatoria (3).

Se sabe que los agentes antiinflamatorios no esteroideos labilizan las membranas lisosómicas a diferencia de los compuestos esteroideos; los ensayos efectuados con fenbufen y compuestos relacionados de su grupo, ponen de manifiesto el bajo potencial de fenbufen para dicha acción (5).

Se demostró experimentalmente en perros con sinovitis inducidas por uratos un aumento de los polimorfonucleares dentro del líquido sinovial de las articulaciones inflamadas cuando eran tratados con fenbufen o con indometacina; ésto quizá podría explicarse por la liberación de algún factor quimiotáctico a partir de los polimorfonucleares del líquido sinovial, lo cual atraería hacia el sitio de lesión nuevas células similares (6), por efecto de la misma actividad o por ejercicio de la articulación afectada realizado al suprimirse el dolor (7).

De otra parte, el potencial ulcerogénico también ha sido medido para fenbufen y compuestos relacionados; los resultados evidencian el progreso alcanzado con este nuevo compuesto, el cual es bien tolerado y con menores porcentajes de lesiones sobre la mucosa gastrointestinal (5).

Al igual que otros agentes antiinflamatorios no esteroideos, tiene acción paliativa y no se conoce su mecanismo íntimo de acción (3).

Después de su administración oral a sujetos normales y artríticos, el fenbufen es

absorbido en forma rápida sin modificación y metabolizado extensamente (5). En efecto, una vez absorbido el fenbufen, alcanza el hígado en donde sucede su biotransformación con la producción de dos metabolitos principales: a) ácido 4-bifenil acético (BPAA) y b) ácido Y-hidroxi-4 bifenil butírico.

Los estudios farmacológicos han demostrado para fenbufen una buena actividad antiinflamatoria y una excelente propiedad analgésica sin inhibición de las prostaglandinas (3, 8, 9); su metabolito más importante, el ácido 4-bifenil acético, es un potente antiinflamatorio, éste sí con propiedades inhibitorias de las prostaglandinas y con una larga permanencia dentro de la corriente sanguínea.

Después de una dosis oral única, las concentraciones séricas máximas de la droga inalterada se registran en un lapso de 30 minutos a 4 horas y generalmente a las dos horas (Figura 1). Se logran concentraciones séricas máximas cuando se administra la droga en dosis diarias únicas durante dos o tres días (Figura 2).

La acción de fenbufen es relativamente prolongada (5). La vida media en suero de la droga principal y sus metabolitos varía entre 6 y 15 horas. Los metabolitos de fenbufen persisten en la sangre durante 36 horas, por lo menos, después de haberse administrado una dosis única de 450 mg.

A niveles terapéuticos, fenbufen y sus metabolitos se conjugan extensamente (97%) con la proteína sérica. Cuando la droga es tomada con alimentos las concentraciones séricas máximas se retardan pero no se reduce la cantidad total de droga absorbida.

Fenbufen se excreta principalmente en la orina como metabolitos, con cantidad mínima de droga inalterada. Una pequeña cantidad se excreta en las heces. Estudios en animales demuestran que la droga se

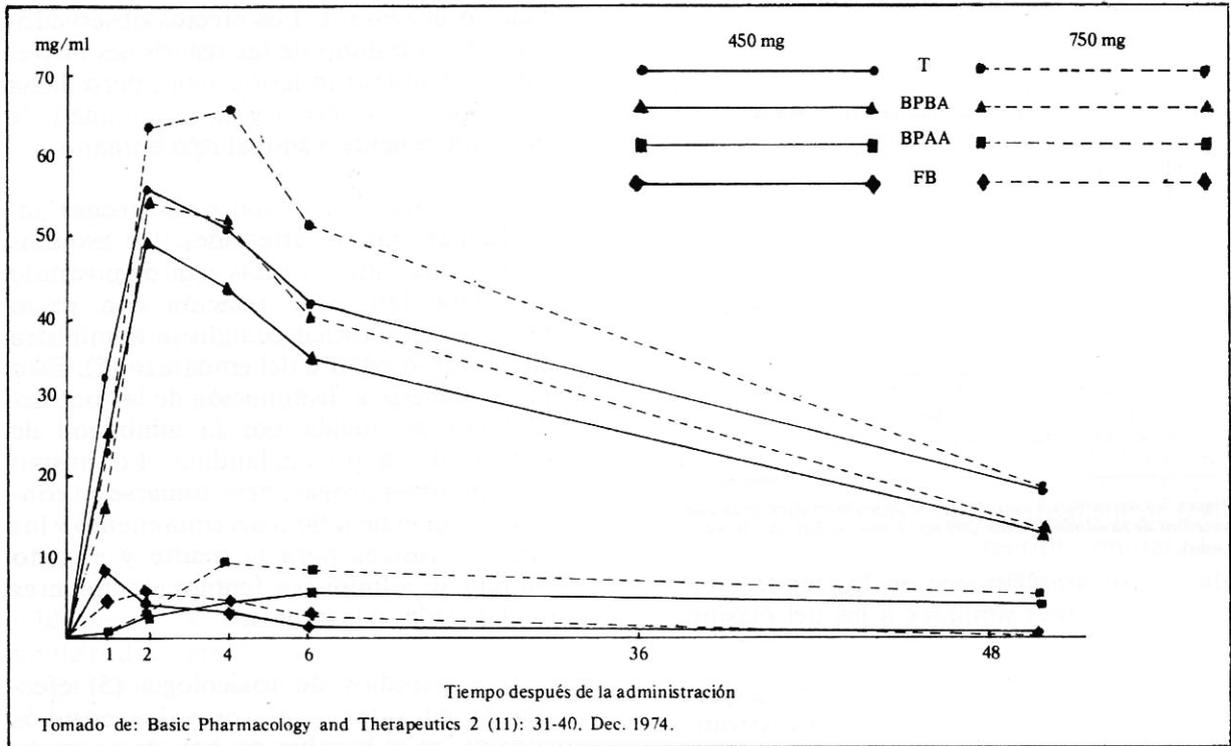


Figura 1. Niveles séricos promedios de fenbufen (F), ácidos bifenil acético (BPAA) y γ -hidroxi-4 bifenil butírico (BPBA) y suma total de ellos (T) después de una dosis única de fenbufen.

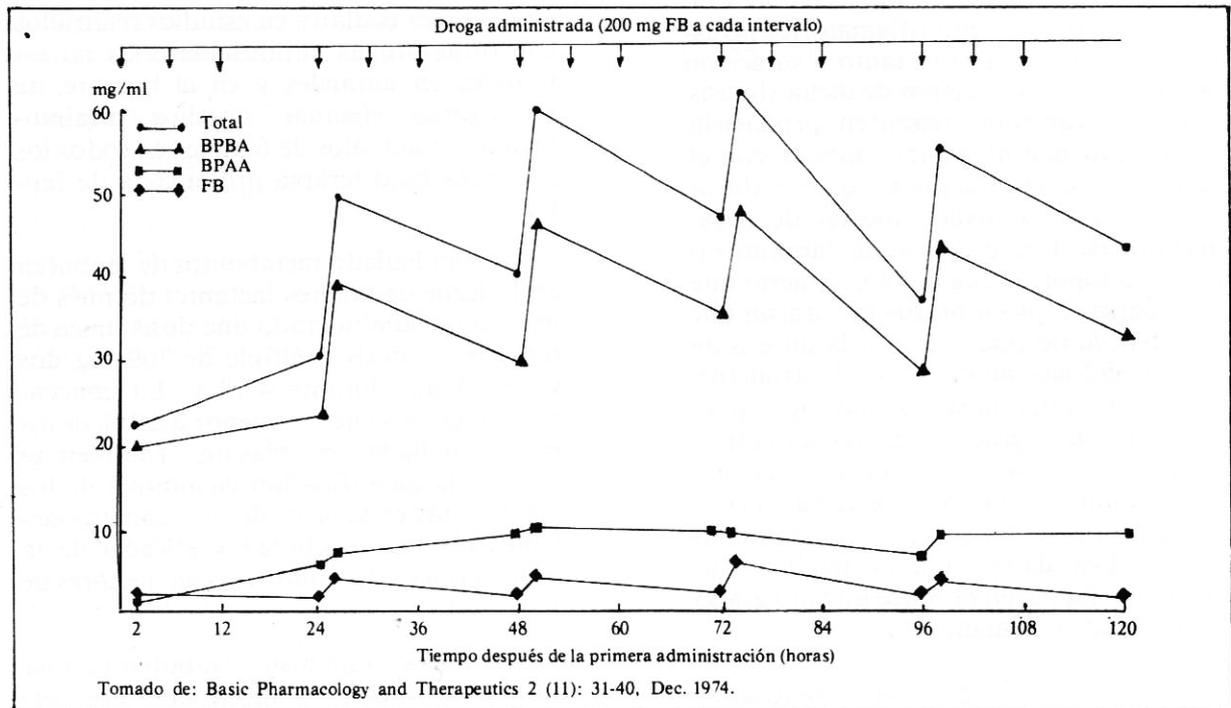


Figura 2. Niveles séricos promedio de fenbufen (FB) y sus metabolitos, BPAA y BPBA (mg/ml) en humanos después de dosis múltiples durante un período de 5 días.

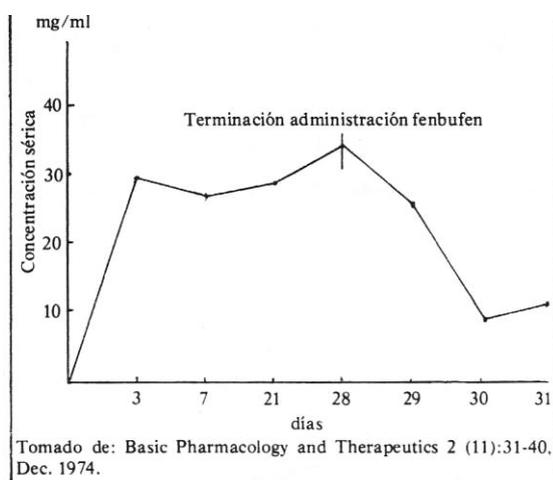


figura 3. Concentración sanguínea total de fenbufen durante 28 días sucesivos de su administración (200 mg! 3 veces al día) (Dr. Ward, 3 casos).

distribuye ampliamente en los tejidos, en concentraciones similares a las del plasma (5).

La incapacidad de fenbufen para ejercer acción local sobre la mucosa gastrointestinal o para inhibir directamente la síntesis de prostaglandinas puede ser una ventaja terapéutica, puesto que el potencial ulcerogénico de los antiinflamatorios no esteroideos ha sido ligado tanto a su acción local como a la inhibición de dicha síntesis (10). Teóricamente, fenbufen produciría menos toxicidad al primer contacto con el tracto gastrointestinal puesto que no afecta directamente los niveles locales de prostaglandinas. Los estudios de laboratorio tienden a soportar esta hipótesis puesto que los experimentos en perros mostraron que fenbufen, al no poder inhibir la síntesis de prostaglandinas antes de su biotransformación, produce menos hemorragia si se compara con el grado de actividad antiinflamatoria en la supresión de sinovitis relacionándola con indometacina (11) o con su propio metabolito, el ácido 4-bifenil acético. Los datos clínicos también sugieren que fenbufen produce un bajo grado de toxicidad en humanos (5).

Los estudios de reproducción realizados con fenbufen en ratas y en conejos, no revelaron efectos dañinos sobre la ferti-

lidad o el feto (5). Los efectos observados durante el estudio de las reacciones adversas no demuestran lesión fetal, pero dicha experiencia no excluye la posibilidad de daño infrecuente o sutil al feto humano.

Tal como ocurre con otras drogas antiinflamatorias no esteroideas, los estudios de reproducción en ratas han demostrado que fenbufen tiene relación con parto prolongado y difícil cuando se administra en el último estadio del embarazo (5). Esto puede deberse a disminución de la contractibilidad producida por la inhibición de síntesis de la prostaglandina. Lo mismo que con otras drogas, debe tomarse en consideración el beneficio del tratamiento y los posibles riesgos para la madre y el niño cuando se administra fenbufen a mujeres embarazadas o lactantes.

Los estudios de toxicología (5) efectuados en ratas y perros y los estudios clínicos en el hombre no han demostrado alteraciones oculares atribuibles a fenbufen. Sin embargo, habiéndose observado alteraciones oculares en estudios realizados con otras drogas antiinflamatorias no esteroideas en animales y en el hombre, se recomienda efectuar estudios oftalmológicos a intervalos de 6 meses en todos los pacientes bajo terapia prolongada de fenbufen.

Se han hallado metabolitos de fenbufen en la leche de madres lactantes después de haberseles administrado una dosis única de 600 mg, o dosis múltiple de 300 mg dos veces al día durante 4 días. La concentración en la leche fue menor del 1 % de los niveles hallados en plasma. También se efectuó la identificación cualitativa de los metabolitos en la orina de sus neonatos lactantes (5). La inocuidad y eficacia de la droga no ha sido establecida en menores de 14 años.

Cuando se administra fenbufen en una dosis oral única (750 mg) a enfermos con derrame articular, las concentraciones de la droga inalterada y sus metabolitos en el

líquido sinovial son, durante 8 horas, aproximadamente un tercio de las concentraciones séricas.

ESTUDIOS CLINICOS

Hasta el presente, la eficacia y seguridad del fenbufen ha sido evaluada en más de 200 estudios clínicos que comprenden varios miles de pacientes (4). Las indicaciones estudiadas incluyen artritis reumatoidea (12-22) artrosis (23, 24), espondilitis anquilosante (25), artritis gotosa aguda y como analgésico.

El programa de investigación clínica consistió en estudios abiertos de dosificación con dosis marcadas del medicamento; a corto plazo, estudios controlados, doble-ciego, cruzados, con un grupo paralelo de control designado para evaluar la eficacia y seguridad comparada con placebo y con drogas activas de referencia; a largo plazo, estudios controlados doble-ciego de un grupo control comparado con un agente de referencia activo; estudios abiertos para evaluar la eficacia y seguridad del fenbufen a largo plazo; y, estudios especiales para investigar los posibles efectos sobre ojos, oídos y corazón.

La totalidad de la experiencia con fenbufen en 60 estudios clínicos en los Estados Unidos y en 37 pruebas clínicas extranjeras están resumidos en este informe en lo que respecta a eficacia terapéutica y seguridad en artritis reumatoidea, artrosis, espondilitis anquilosante, gota, y como analgésico.

El rango de edad cubierta en estos estudios fue de 13 a 87 años e incluyó 206 pacientes con edades por encima de los 70 años. Tres mil ochocientos ochenta y cuatro (3.884) pacientes recibieron fenbufen en todas las fases de estas pruebas clínicas incluyendo estudios a corto y largo plazo. El total de los pacientes se distribuye así: 1.327 (616 en los Estados Unidos, 711 extranjeros) con artritis reumatoidea, 1.225 (323 en los Estados Unidos, 804 extranjeros) con artritis degenerativa, 55 (19 en los Es-

tados Unidos, 36 extranjeros) con espondilitis anquilosante, 39 (extranjeros) con gota, y finalmente 1.336 pacientes (103 en los Estados Unidos, 1.233 extranjeros) quienes participaron en los estudios de analgesia.

A continuación se describirán algunos detalles de la eficacia terapéutica de fenbufen en artritis reumatoidea y en artritis degenerativa.

Eficacia terapéutica en artritis reumatoidea. La eficacia del fenbufen en la mejoría de los signos y síntomas de la artritis reumatoidea ha sido demostrada por los estudios abiertos con dosis libres marcadas, en los cuales la dosis diaria total fue de 600 a 1.000 mg. Eficacia superior comparada con el placebo ha sido demostrada en estudios controlados-cruzados a corto plazo y en estudios del grupo de control con sustitución simple-ciega del medicamento por placebo.

La eficacia del fenbufen se encontró comparable y aún superior con aquella de agentes activos ya conocidos tales como ácido acetilsalicílico (19), indometacina (16, 17, 22) y fenilbutazona (21) en estudios a corto plazo cruzados y doble-ciego, y en estudios a largo plazo doble-ciego, controlados con el grupo de referencia establecido. La eficacia ha sido demostrada con esquemas de dosificación de una, dos o tres veces diarias totales de 600 a 1.000 mg de fenbufen.

Eficacia terapéutica en artrosis. La eficacia de fenbufen administrado 2 veces por día en dosis totales de 600 mg a 1.000 mg en 24 horas en el manejo de los síntomas y signos de artrosis, tanto de articulaciones grandes como de las pequeñas, quedó demostrada en estudios controlados doble-ciego a corto plazo comparándolo con placebo y agentes activos conocidos de referencia (ácido acetilsalicílico (23), ibuprofen e indometacina) y en estudios controlados a largo plazo, abiertos. Se mostró que la eficacia en artrosis fue superior a la del placebo en estudios de seis semanas paralelos, controlados. Eficacia

comparable o superior a la de ácido acetilsalicílico, ibuprofen e indometacina fue también demostrada en estudios controlados; finalmente, también se demostró en estudios abiertos a largo plazo.

Los esquemas terapéuticos fueron similares a los utilizados para artritis reumatoidea.

INTERACCIONES DE DROGAS

Se ha estudiado en animales y en el hombre el efecto de la administración concomitante de ácido acetilsalicílico y fenbufen, con respecto a los niveles séricos de fenbufen. En ratas y perros se observó reducción en los niveles séricos de fenbufen, que guardó relación con la dosis de ácido acetilsalicílico. En estos experimentos, las dosis usadas de ambas drogas fueron mucho más altas que las dosis terapéuticas empleadas en el hombre. Los niveles séricos de fenbufen y sus metabolitos disminuyeron en un 10 a 20% en sujetos normales a quienes se administró una dosis oral única de 500 mg de fenbufen y 900 mg de ácido acetilsalicílico (8,33 y 15,0 mg/kg respectivamente, para individuos con peso de 60 kg). En estudios de artritis reumatoidea los pacientes recibieron, en general, una dosis total diaria de 10 a 12 mg/kg de fenbufen.

En animales, fenbufen no afecta la acción anticoagulante del dicumarol y no aumenta el tiempo de protrombina, aunque inhibe la adición de plaquetas.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Shen, T.Y., Ham, E.A., Cirillo, V.J. and Zanetti, M.: Structure activity relationship of certain prostaglandin synthetase inhibitors. In: Prostaglandin Synthetase Inhibitors. H.J. Robinson and J.R. Vane, editors p. 19: Raven Press, New York, 1974.
- 2.— Gryglewski, R.J.: Structure-activity relationship of some prostaglandin synthetase inhibitors. In: Prostaglandin Synthetase Inhibitors. p. 33 H.J. Robinson and J.R. Vane, editors. Raven Press, New York, 1974.
- 3.— Sloboda, A., Osterberg, A.: The pharmacology of fenbufen inflammation 1: 415-438, 1976.
- 4.— Mawdsley, P.: Revisión pruebas clínicas con fenbufen. División Investigación Médica - Laboratorios Lederle, Pearl River, New York, 10965.
- 5.— Fenbufen - Data on file in Department of Clinical Research, Lederle Laboratories, A Division of American Cyanamid Company, Pearl River, New York, 10965.
- 6.— Phelps, P.: Polymorphonuclear leucocyte motility in vitro. *Arthritis Rheum.* 13:1, 1970.
- 7.— Agudelo, C.A., Schumacher, H.R. and Phelps, P.: Effect of exercise on urate crystal-induced inflammation in canine joints. *Arthritis Rheum.* 15:609,1972.
- 8.— Child, R.G., Osterberg, A.C., Sloboda, A.E. and Tomcufoik, A.S.: A new antiinflammatory analgesic arylalkanoic acid, 3-(4-biphenylcarbonyl) propionic acid, fenbufen. Synthesis and structure-activity relationship of analogs. *J. Pharm. Sciences.* In press.
- 9.— Tolman, E.L., Birnbaum, J.E., Chiccarelli, F.S., Panagides J. and Sloboda, A.E.: Inhibition of prostaglandin activity and synthesis by fenbufen (a new nonsteroidal antiinflammatory agent) and one of its metabolites. In *Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research*, 1: 133. B. Samuelson and R. Paoletti, editors. Raven Press. New York, 1976.
- 10.— Ferreira, S.H. and Vane, J.R.: New aspects of the mode of action of non-steroid anti-inflammatory drugs. *Annu. Rev. Pharmacol.* 14: 57,1974.
- 11.— Brodie, D.A., Cook, P.G., Bauer, B.J. and Dagle, G.E.: Indomethacin-induced intestinal lesions in the rat. *Toxicol. App. Pharmacol.* 17:615,1970.
- 12.— Molina, J., Chalem, F., and Peña, M.: Fenbufen in the treatment of rheumatoid arthritis: A controlled double-blind crossover study. Abstract in the VIII European Rheumatology Congress. *Scand. J. Rheum. Suppl.* 8: 4, 1975.
- 13.— De Salcedo, I., Arias, L.F. and Greenberg, B.P.: Fenbufen, a new nonsteroidal anti-inflammatory agent: Comparison with phenylbutazone in rheumatoid arthritis. *Curr. Ther. Res.* 18: 295,1975.
- 14.— Gomes de Freitas, G., Pinto de Figueiredo, G., Freitas de Albuquerque, S., Margebio, C., Duarte, A.L., Duarte, M.S.: Clinical and laboratory evaluation of fenbufen vs. naoroxen in rheumatoid arthritis. *A Folha Med.* Vol. 74 N° 2,1977.
- 15.— Pinheiro, G.C., de Araújo Filho, N.C., Uuverney, J., do Luiz Moreira Filho, J.M.: Rheumatoid arthritis: A comparative study of fenbufen and benoprofen. *A Folha Méd.* Vol 74 N° 6, 1977.
- 16.— Ammitzball, F.: Fenbufen and indomethacin in the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatology. Suppl.* 23: 5 - 10, 1979.
- 17.— Filho, A.P.M., Waldemar, B.: A double-blind crossover study of fenbufen and indomethacin in patients with rheumatoid arthritis. *A Folha Med.* Vol. 71 N°4, 1975.
- 18.— Guimaraes da Gama, G., Moreira, C.: Fenbufen in comparison to ibuprofen in patients with rheumatoid arthritis. *A Folha Med.* Vol. 73 N° 6, 1976.
- 19.— Chalem, F., Peña, M., Lizarazo, H., Farias, P.: Comparison of fenbufen and aspirin in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr. Therap. Res.* Vol. 22 N° 6, 1977.
- 20.— Villela-Nunes, C.: Clinical and laboratory evaluation of a new antiinflammatory agent in rheumatoid arthritis. *A Folha Med.* 73: 217-222, 1976.
- 21.— Villela-Nunes, C.: A double-blind crossover comparison of fenbufen and phenylbutazone in rheumatoid arthritis. *A Folha Med.* 71:335-338, 1975.
- 22.— Vergara-Castro, J.M., Arias, L.F., and Greenberg, B.P.: A comparative clinical trial of fenbufen and indomethacin in patients with rheumatoid arthritis. *J. Int. Med. Res.* 4: 418-426,1976.
- 23.— Roden, D.F.: Double blind comparison of fenbufen and aspirin in the treatment of osteoarthritis. *Irish Medical Assoc.* 72 (6), 1979.
- 24.— Pascoal, W., Barbosa, C.: Fenbufen in the treatment of osteoarthritis. *Clinica e Terapeutica*, 1977.
- 25.— Verztman, L., Leite, N., Rubinstein, J., Lederman, R., Guimaraes, S.: Fenbufen, a new antiinflammatory and analgesic agent, in the treatment of ankylosing spondylitis. *A Folha Med.* 74(6), 1977.