

FENBUFEN EN EL TRATAMIENTO DE ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

A. GOMEZ

Un estudio simple ciego, no comparativo fue realizado con el propósito de evaluar la seguridad y eficacia de fenbufen en el tratamiento de la espondilitis anquilosante. El grupo comprendió 24 pacientes, con edades entre los 26 y 54 años, 20 del sexo masculino y 4 del sexo femenino, de raza caucásica en 11, mestiza en 11 y negra en 2 con una duración de la evolución de su enfermedad inferior a 84 meses en el 79,1% de los casos.

Después de un período de evaluación inicial de 3-7 días durante el cual todos recibieron cápsulas de placebo, se inicia el tratamiento de 6 semanas con fenbufen con una dosis diaria de 600 mg b.i.d. las dos semanas iniciales, la cual podía ser aumentada hasta 800 mg b.i.d. durante las dos semanas siguientes y a 1.000 mg b.i.d. en las dos semanas finales a criterio del investigador. Se presentaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la evaluación inicial para la mayoría de los

parámetros de control excepto en las pruebas de occipucio al muro y comienzo de la fatiga; en las evaluaciones de la hipersensibilidad y/o el espasmo y del dolor para las diferentes áreas de la columna vertebral se presentó una mejoría muy notable con el curso de la terapia; la diferencia también fue significativa para las evaluaciones del estado clínico del paciente por parte de éste y del investigador. Los efectos colaterales tuvieron baja incidencia y no obligaron a la interrupción del tratamiento. Se puede concluir que fenbufen a las dosis empleadas resulta eficaz y seguro para el tratamiento de la espondilitis anquilosante y es una alternativa útil en el manejo de esta enfermedad.

INTRODUCCION

La espondilitis anquilosante, enfermedad poliarticular de etiología desconocida, se caracteriza por un compromiso muy aparente de las articulaciones de la columna vertebral, sacroilíacas y tejidos blandos paravertebrales (1, 2). Su incidencia y la incapacidad progresiva de los pacientes afectados colocan a este enfer-

Dr. Arnold Gómez López: Médico Reumatólogo. Instituto de Seguros Sociales, Seccional Valle. Cali.

Solicitud de separatas al Dr. Gómez.

edad en un lugar preponderante dentro de las enfermedades reumáticas. Dentro de su tratamiento, la supresión del dolor y la inflamación (3) con la consiguiente restauración funcional, constituye la meta prioritaria. Fenbufen, un nuevo agente antiinflamatorio y analgésico (3-5) ha probado ser eficaz y seguro en el manejo de afecciones reumáticas (5), de acuerdo a numerosos estudios clínicos efectuados (6-13). Con el propósito de evaluar esa seguridad y eficacia de fenbufen en el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, se diseñó el presente estudio simple ciego, no comparativo, de 6 semanas de duración, el cual incluyó 24 pacientes. Los resultados del mismo se describen en este informe.

MATERIAL Y METODOS

24 pacientes, 20 hombres y 4 mujeres, entre los 26 y 54 años de edad y afectados por espondilitis anquilosante, fueron incluidos en el presente estudio. Los criterios empleados para el diagnóstico fueron:

- a) Evidencia en los rayos X de sacroiliitis bilateral.
- b) Presencia de por lo menos dos de los siguientes criterios:
 1. Dolor lumbar o dorsolumbar y rigidez de más de tres meses de duración.
 2. Limitación mayor del movimiento de la columna lumbar en tres planos: flexión anterior, flexión lateral y extensión.
 3. Dolor y rigidez en la región torácica de por lo menos 3 meses de duración.
 4. Expansión torácica limitada de acuerdo a constitución, edad y peso.
 5. Dolor nocturno o de predominio matinal y/o rigidez matinal de la columna lumbar.

6. Dolor glúteo uni o bilateral.

Los pacientes también tenían que evidenciar la presencia de un recrudecimiento sintomático inmediatamente antes o en el momento de ser incluidos en el estudio. Para ésto fue indispensable un claro aumento del dolor espinal o sacroilíaco y la corroboración de por lo menos uno de los tres criterios siguientes: a) espasmo muscular lumbar, b) disminución del arco de movimiento de algún segmento de la columna vertebral, o c) velocidad de sedimentación globular elevada.

Se excluyeron de otra parte del presente estudio los pacientes en recuperación de enfermedad sistémica aguda, con compromiso de más de dos articulaciones periféricas sin incluir hombros ni caderas, con historia de molestias gastrointestinales o evidencia radiológica de úlcera péptica, con historia o signos de enfermedad renal hepática o hematológica y las embarazadas. También se excluyeron los pacientes que habían recibido terapia antiinflamatoria durante la semana previa al estudio.

El estudio fue precedido por un período de evaluación inicial, de 3 a 7 días de duración, durante el cual todos los pacientes recibieron placebo y no se les administró ningún tipo de medicación analgésica y/o antiinflamatoria. Una vez presentada la recurrencia de la sintomatología, a cada paciente se le efectuó una historia clínica completa, examen físico y exámenes de laboratorio, iniciando la terapia con fenbufen. Durante las dos semanas iniciales de terapia todos los pacientes recibieron 600 mg b.i.d. de fenbufen; para las siguientes dos semanas y a discreción del investigador la dosis total podía ser aumentada hasta 800 mg b.i.d. y para las 2 semanas finales hasta un máximo de 1.000 mg b.i.d. (3).

Durante el curso de la investigación se hizo un registro detallado de toda medi-

Tabla 1. Datos demográficos.

EDAD (años)	SEXO		RAZA			PESO (kg)	TALLA (cm)	DURACION DE LA ENFERMEDAD (meses)				
	M	F	Caucásica	Mestiza	Negra			< 24	24-48	49-84	85-132	> 132
26-54	20	4	11	11	2	47-82	152-177	5	9	5	3	2
\bar{X} : 39,26	(83,3%)	(16,7%)	(45,8%)	(45,8%)	(8,4%)	\bar{X} : 62,71	\bar{X} : 165,88	(20,8%)	(37,5%)	(20,8%)	(12,5%)	(8,4%)

cación concomitantemente administrada (dosis, frecuencia, administración, medicación, etc.).

La evolución clínica de los pacientes tratados fue valorada al final del período inicial y de las semanas 2, 4 y 6 de terapia, incluyendo los siguientes parámetros: a) expansión torácica (cm); b) distancia de los dedos de las manos al piso (cm); c) distancia del occipucio al muro (cm); d) duración de la rigidez matinal (minutos); e) tiempo del comienzo de la fatiga; f) test de Schober; g) hipersensibilidad y/o espasmo y limitación del movimiento en las áreas cervical, torácica y lumbar/sacroilíaca de la columna vertebral utilizando una escala de 0 = ausente, hasta 4 = dolor extremo - espasmo severo; h) evaluación del dolor por parte del paciente con la misma escala y para las mismas áreas de la columna vertebral; i) finalmente, tanto el investigador como cada paciente evaluó el estado clínico de este último utilizando una escala en donde 4 = muy bien, 3 = bien, 2 = regular y 1 = pobre.

De otra parte, se hizo un examen completo de laboratorio a cada paciente al comenzar el estudio y al final del mismo. Se incluyeron: cuadro hemático completo con VSG, fosfatasa alcalina, SGOT, nitrógeno ureico, bilirrubina total, sangre oculta en materia fecal y uroanálisis.

El análisis estadístico (14, 15) de los seis primeros parámetros se hizo en bloques al azar y un análisis de regresión; para los otros tres parámetros el método estadístico (14, 15) utilizado fue la prueba de X^2 . El

análisis de los exámenes de laboratorio se efectuó mediante pruebas "t" pareadas.

RESULTADOS

La información demográfica obtenida de los pacientes tratados, así como de la duración de la enfermedad, se resume en la Tabla 1. Se observó un promedio de edad de $\bar{X} = 39,26$ años y un predominio del sexo masculino (83,3%) sobre el femenino (16,7%) con una duración de la enfermedad inferior a 84 meses en el 79,1% de pacientes.

En la Tabla 2 se discrimina el compromiso articular para los 24 pacientes en

Tabla 2. Evaluación articular en la semana inicial.

Paciente No	Columna lumbosacra	Columna cervical	CADERAS		RODILLAS	
			Derecha	Izquierda	Derecha	Izquierda
1	+	+	+	+	+	+
2	+	+	-	-	+	+
3	+	+	-	-	-	-
4	+	-	+	+	-	-
5	+	+	+	+	+	+
6	+	+	+	+	-	-
7	+	+	+	+	-	-
8	+	+	+	+	+	+
9	+	+	+	+	+	+
10	+	+	-	-	-	-
11	+	+	+	-	+	+
12	+	+	+	+	+	+
13	+	-	+	+	-	-
14	+	+	+	+	+	+
15	+	+	+	+	+	+
16	+	+	+	+	-	+
17	+	+	+	+	+	+
18	+	+	+	+	-	-
19	+	+	-	+	+	-
20	+	+	+	-	-	-
21	+	+	+	+	+	+
22	+	+	-	-	-	-
23	+	+	-	-	+	+
24	+	-	-	-	-	-

Tabla 3. Compromiso articular inicial.

ARTICULACION	PACIENTES	%
Columna lumbosacra	24	100
Columna cervical	21	87
Cadera	16	66
Rodillas	13	54

Tabla 4. Medicamentos antirreumáticos utilizados previamente (3 últimos meses).

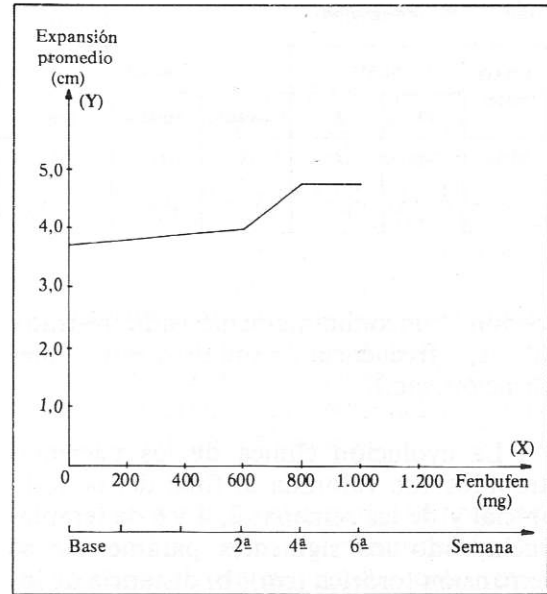
MEDICAMENTOS	Nº PACIENTES	RESPUESTA AL TRATAMIENTO		
		Buena	Regular	Pobre
Indometacina	19	7	4	8
Acido mefenámico	2	1		1
Clofezona	10	5	3	2
Acido acetilsalicílico	2		1	1
Ibuprofen	3	1	1	1
Ninguna respuesta excelente				
23 de los 24 pacientes habían recibido medicación antirreumática previa.				

la semana inicial y en la Tabla 3 se resume dicho compromiso, encontrando que el 100% de los pacientes presentaban afección de la columna lumbar/sacroiliaca, el 87% de la columna cervical, el 66% de la cadera y el 54% de las rodillas.

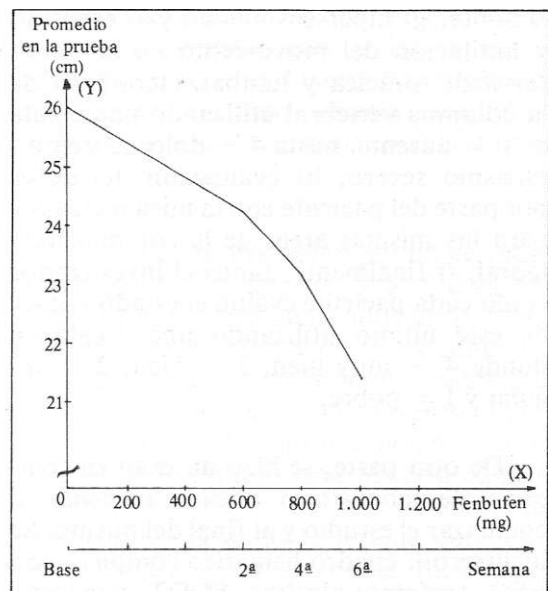
No se presentaron variaciones significativas en los signos vitales durante todo el período de estudio. El registro de medicamentos antirreumáticos administrados previamente (últimos 3 meses) a los pacientes incluidos en este estudio con la evaluación de la respuesta a la terapia se reúne en la Tabla 4.

El análisis de la evaluación clínica mostró una diferencia significativa entre los promedios de expansión torácica para los períodos considerados en el estudio; de acuerdo al análisis de varianza cada vez que se incrementa la dosis en 100 mg, la expansión torácica aumenta en 0,116 cm; la Gráfica 1 esquematiza la relación entre expansión torácica y dosis de fenbufen.

La prueba dedos al piso muestra también una diferencia significativa de los



Gráfica 1. Representación gráfica de la expansión promedio del tórax para 24 pacientes de acuerdo a la dosis (mg) total de fenbufen administrada.

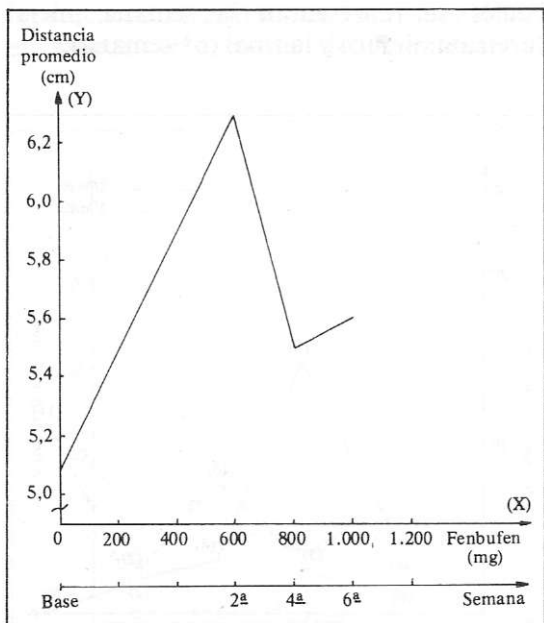


Gráfica 2. Representación gráfica del promedio de la prueba de dedos al piso en 24 pacientes de acuerdo a la dosis (mg) total de fenbufen administrada.

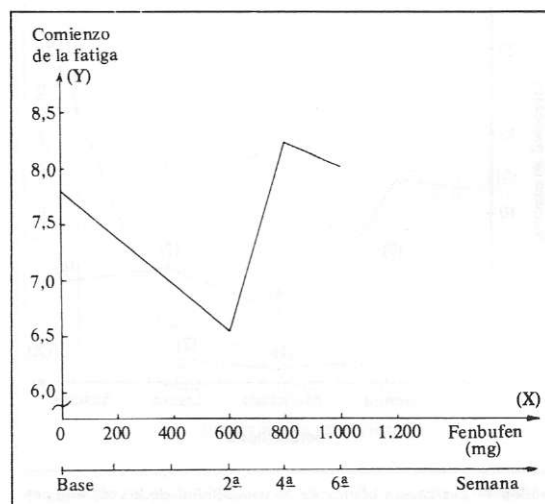
promedios en las diferentes evaluaciones; hay una relación inversa entre dosis y respuesta a la prueba, como se ve en la Gráfica 2.

El tratamiento con fenbufen por otra parte no evidenció mejoría estadísticamente

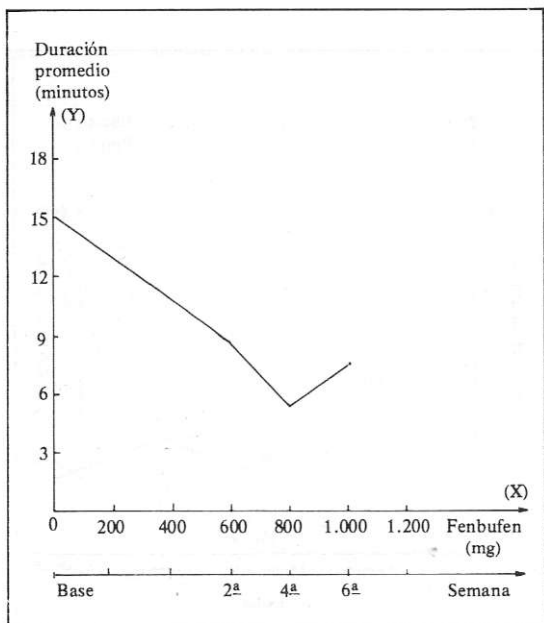
significativa en las pruebas occipucio-muro y comienzo de la fatiga (Gráficas 2 y 5). El promedio de duración de la rigidez matinal durante los 4 períodos mostró diferencia estadísticamente significativa con una relación inversa entre dosis y duración de la rigidez (Gráfica 4). Igual significancia se obtuvo en el test de Schober (Gráfica 6).



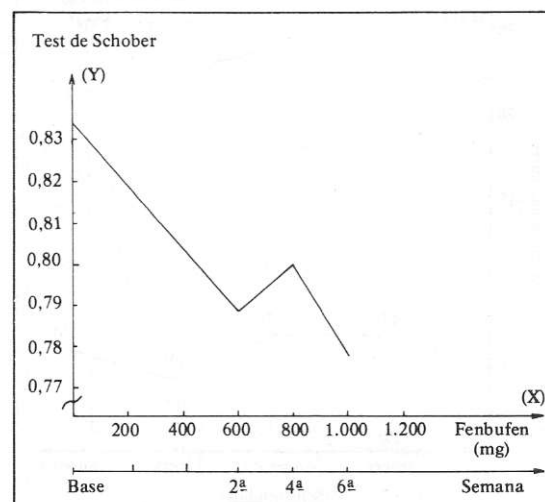
Gráfica 3. Representación gráfica del promedio de la distancia occipicio al muro para 24 pacientes de acuerdo a la dosis (mg) total de fenbufen administrada.



Gráfica 5. Representación gráfica del promedio del comienzo de la fatiga en los 24 pacientes de acuerdo a la dosis (mg) total de fenbufen administrada.



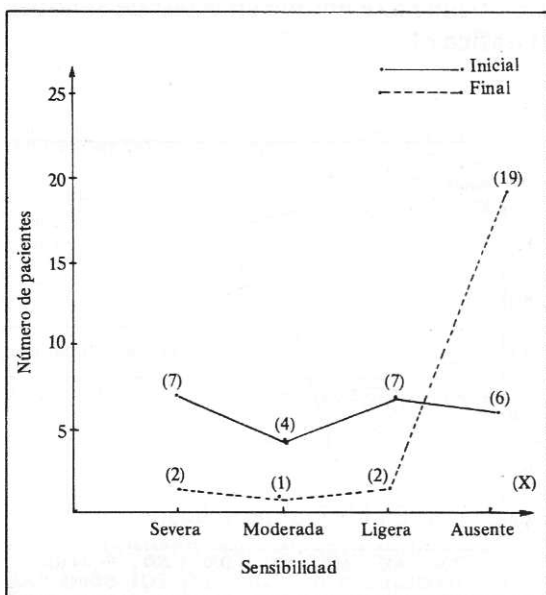
Gráfica 4. Representación gráfica de la duración promedio de la rigidez matinal para 24 pacientes de acuerdo a la dosis (mg) total de fenbufen suministrada.



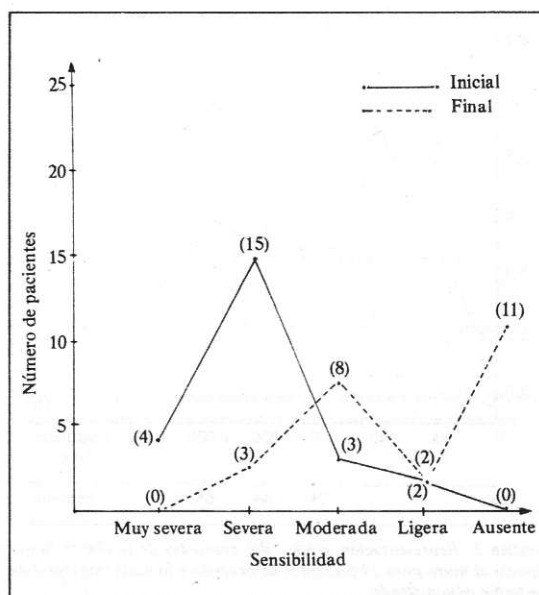
Gráfica 6. Representación gráfica del promedio del test de Schober para 24 pacientes de acuerdo con la dosis (mg) total de fenbufen administrada.

La evaluación efectuada para hipersensibilidad y/o espasmo, así como del dolor articular, evidenció una mejoría significativa con el aumento de la dosis de fenbufen de acuerdo al análisis de X^2 .

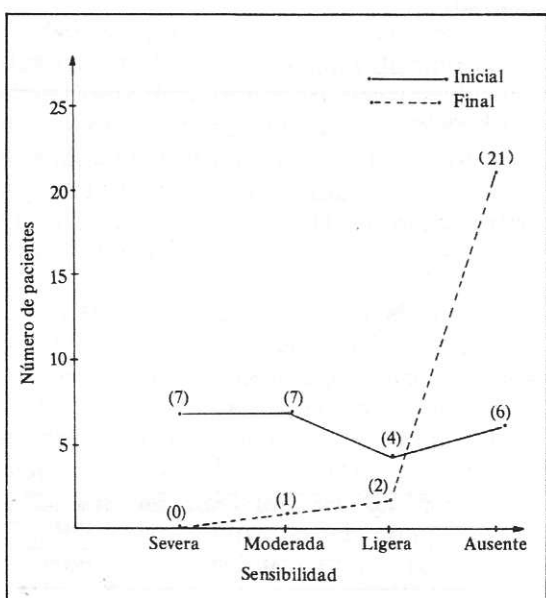
Esa respuesta aunque significativa estadísticamente, fue menos dramática para la columna lumbosacra. Estos datos están resumidos en las Gráficas 9 a 12 en las cuales se representan la semana inicial (pretratamiento) y la final (6ª semana).



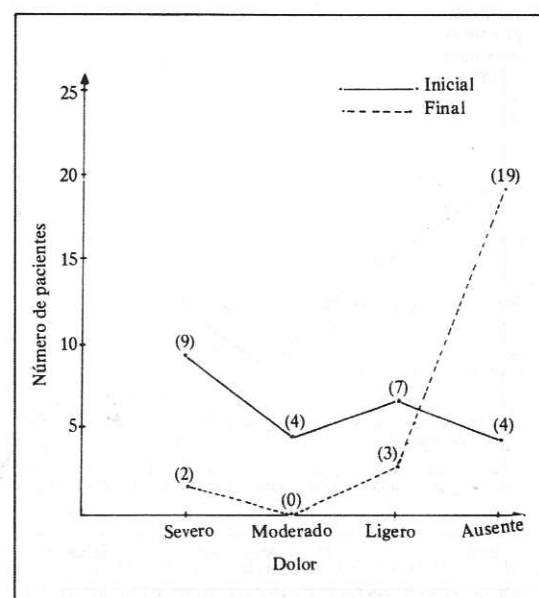
Gráfica 7. Evaluación clínica de la sensibilidad de la columna cervical.



Gráfica 9. Evaluación clínica de la sensibilidad de la columna lumbar/sacroilíaca.



Gráfica 8. Evaluación clínica de la sensibilidad de la columna torácica.

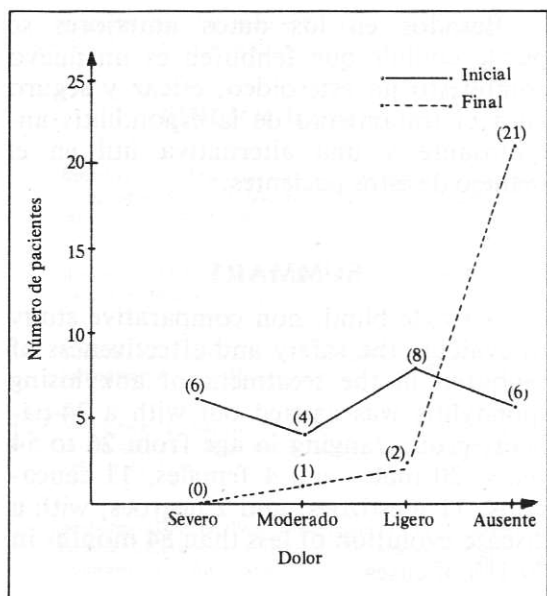


Gráfica 10. Evaluación clínica del dolor de la columna cervical.

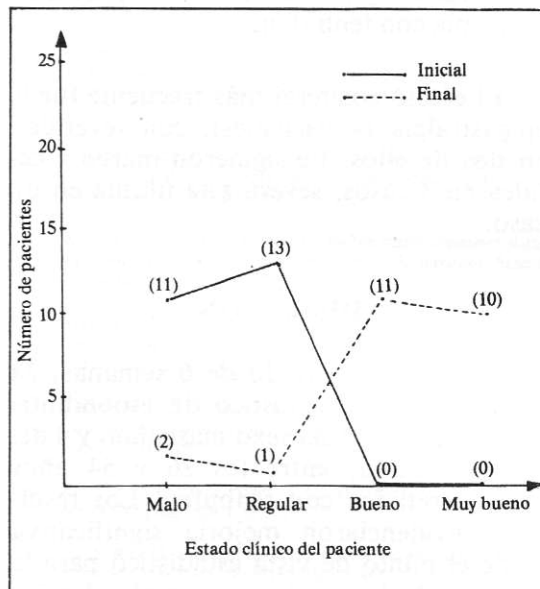
En cuanto al concepto expresado por el investigador y el paciente sobre el estado clínico de este último, en las Gráficas 13 y 14 se evidencia la inversión del sentido de la representación gráfica de las evaluaciones en ambos casos, poniendo de presente la

mejoría obtenida al final del tratamiento con fenbufen.

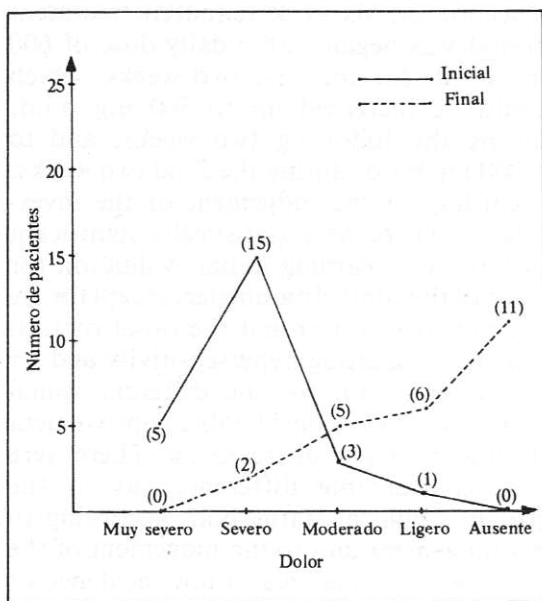
No se presentaron durante el curso del tratamiento con fenbufen alteraciones significativas de los resultados de laboratorio



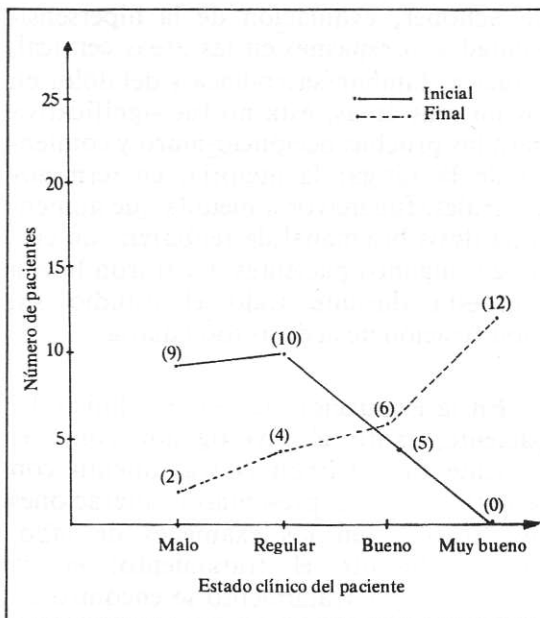
Gráfica 11. Evaluación clínica del dolor de la columna torácica.



Gráfica 13. Evaluación del estado clínico del paciente. Concepto del investigador.



Gráfica 12. Evaluación clínica del dolor de la columna lumbar/sacroiliaca.



Gráfica 14. Evaluación del estado clínico del paciente. Concepto del paciente.

con respecto a la evaluación inicial. Efectivamente, sólo cabe mencionar 1 paciente con sangre oculta en heces en el pre-tratamiento y 3 en la evaluación final, dos relacionados con la droga. La velocidad de sedimentación globular anormal en 14 pacientes al iniciar el estudio, prevaleció como tal sólo en 7 casos una vez concluida la terapia con fenbufen.

El efecto colateral más frecuente fue la epigastralgia (4 pacientes), con severidad en dos de ellos. Le siguieron mareo y cefalea en 3 casos, severa esta última en un caso.

DISCUSION

Durante un período de 6 semanas, 24 pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante, 20 del sexo masculino y 4 del sexo femenino, entre los 26 y 54 años fueron tratados con fenbufen. Los resultados evidenciaron mejoría significativa desde el punto de vista estadístico para la mayoría de los parámetros evaluados incluyendo expansión torácica, prueba dedos al piso, duración de la rigidez matinal, test de Schober, evaluación de la hipersensibilidad y/o espasmo en las áreas cervical, torácica, lumbar/sacroilíaca y del dolor en las mismas áreas; ésta no fue significativa para las pruebas occipucio-muro y comienzo de la fatiga; la mejoría, en términos generales, fue mayor a medida que aumentó la dosis bisemanal de fenbufen; sin embargo, algunos pacientes mostraron buena respuesta durante todo el estudio sin modificación de la dosis total diaria.

En la evaluación del estado clínico del paciente, tanto el investigador como el paciente favorecieron el tratamiento con fenbufen. No se presentaron alteraciones significativas en los exámenes de laboratorio durante el tratamiento: en la evaluación pre-tratamiento se encontró un caso con sangre oculta en heces positiva; al final de las 6 semanas hubo 3 casos con

sangre oculta positiva, dos de ellos relacionados con la droga en estudio.

El efecto colateral más frecuente fue la epigastralgia severa en dos casos que, sin embargo, no obligó al retiro del estudio; se presentó cefalea y mareo en 3 casos.

Basados en los datos anteriores se puede concluir que fenbufen es un nuevo compuesto no esteroideo, eficaz y seguro para el tratamiento de la espondilitis anquilosante y una alternativa útil en el manejo de estos pacientes.

SUMMARY

A single blind, non comparative study to evaluate the safety and effectiveness of fenbufen in the treatment of ankylosing spondylitis was carried out with a 24-patients group ranging in age from 26 to 54 years, 20 males and 4 females, 11 Caucasians, 11 mestizoes, and 2 negroes, with a disease evolution of less than 84 months in 79.1% of cases.

After an initial 3-7 day evaluation period, during which all patients received placebo, the six-week fenbufen treatment period was began with a daily dose of 600 mg b.i.d. for the first two weeks, which could be increased up to 800 mg b.i.d. during the following two weeks, and to 1,000 mg b.i.d. during the final two weeks, according to the judgement of the investigator. There were statistically significant differences regarding initial evaluation for most of the control parameter, except for the occiput to wall test and the onset of fatigue. On evaluating hypersensitivity and/or spasm and pain for the different spinal zones, there was considerable improvement during the course of treatment. There were also considerable differences as to the patient's clinical status both according to his judgement and to the judgement of the investigator. There was a low incidence of side effects and they did not require discontinuation of treatment. We can con-

elude that, in the doses used, fenbufen is safe and effective for the treatment of ankylosing spondylitis and is a useful alternative for the management of this disease.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece a los Laboratorios Lederle por el suministro de la droga y por su asistencia y colaboración para este estudio.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Kinsella, T.D., MacDonald, F.R. and Johnson, L.G.: Ankylosing spondylitis: A late re-evaluation of 92-cases. *Can. Med. Assoc. J.* 95: 1,1966.
- 2.— Beeson, C., McDermott, W.: *Disease of the joints. Textbook of Medicine - Fifteenth Edition*, 1979.
- 3.— Sloboda, A., Osterberg, A.: The pharmacology of fenbufen. *Inflammation* 1 (4): 415-438, 1976.
- 4.— Yoshizawa, H., Naruke, T.: Concentration of fenbufen and its metabolites in human serum. *Basic Pharm. and Therap.* 2 (11): 31-40, 1974.
- 5.— Fenbufen - Data on file in Department of Clinical Research, Lederle Laboratories A Division of American Cyanamid Company, Pearl River, New York, 10965.
- 6.— Verztman, L., Leite, N., Rubinstein, J., Lederman, R. and Gurmaraes S.: Fenbufen, a new anti-inflammatory and analgesic agent, in the treatment of ankylosing spondylitis. *A Folha Méd.* 74 (6), 1977.
- 7.— Da Gama, G., Moreira, C.: Fenbufen in comparison to ibuprofen in patients with rheumatoid arthritis. *A Folha Méd.* 73 (6), 1976.
- 8.— Chalem, F., Peña, M., Lizarazo, H., Farias, P.: Comparison of fenbufen and aspirin in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr. Therap. Res.* 22 (6): 769-783, 1977.
- 9.— De Salcedo, I., Arias, L.F., Greenberg, B.P.: Fenbufen - A new non-steroidal anti-inflammatory agent: comparison with phenylbutazone in rheumatoid arthritis. *Curr. Therap. Res.* 18: 295-302, 1975.
- 10.— Villela - Nunes, C.: A double blind crossover comparison of fenbufen and phenylbutazone in rheumatoid arthritis. *A Folha Méd.* 71: 335-338, 1975.
- 11.— Katona, G., Vasquez-Vela, E.: Double blind crossover study with fenbufen and indomethacin in 30 R.A. patients. *Scand. J. Rheum.* 4: 58 (Abst. 119), 1975.
- 12.— Mathias - Filho, A.P. and Bianchi, W.: Double blind comparative trial of fenbufen and indomethacin in the treatment of rheumatoid arthritis. *A Folha Méd.* 71: 459-462, 1975.
- 13.— Roden, D.F.: Double blind comparison of fenbufen and aspirin in the treatment of osteoarthritis. *Irish Medical Association* 72 (6), 1979.
- 14.— Barr, A.J. and Goodnight, J.A.: *Statistical analysis system*, North Carolina State Univ., 1972.
- 15.— Steel, R.G.D. and Torrie, J.H.: *Principles and procedures of statistics*, New York, Mc Graw Hill, 1960.