

## **INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA**

# **BUFLOMEDIL**

**PROGRAMA EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA – ANMAT**

**Fecha de realización: 11/05/18**

**Fecha de última actualización: 20/04/18**

## CONTEXTO

El buflomedil comenzó a comercializarse en el año 1974, para el tratamiento sintomático de la claudicación intermitente causada por la obstrucción de las arterias de los miembros inferiores.

En 2006, el Ministerio de Salud francés tomó una serie de medidas, basadas en las investigaciones realizadas por las áreas de farmacovigilancia, que revelaron casos graves asociados al uso de buflomedil, tales como trastornos neurológicos (mioclonía, convulsiones y estado epiléptico) y cardiovasculares (hipotensión, trastornos del ritmo y paro cardíaco), uso inapropiado (incumplimiento de la indicación y/o contraindicaciones, inadecuada dosificación, uso en pacientes con insuficiencia renal) y casos de intoxicación voluntaria, principalmente en adultos jóvenes<sup>1</sup>.

Las medidas adoptadas tras la reevaluación de la relación riesgo/beneficio incluyeron modificaciones progresivas en el prospecto. A saber:

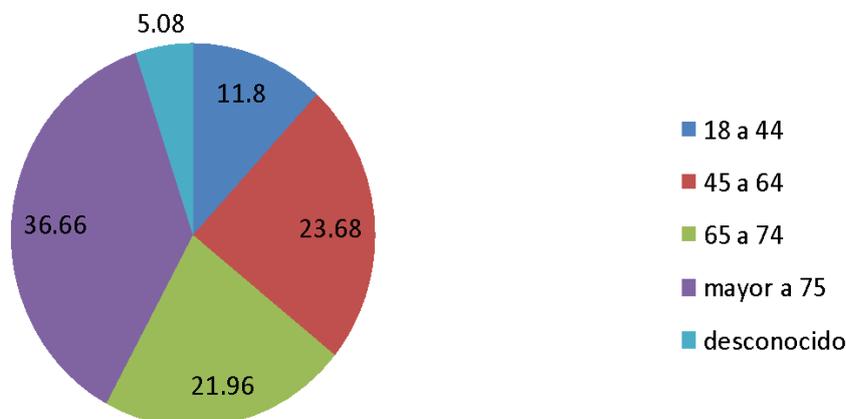
1. Cambio en la información de toxicología:
  - Dosis tóxica mínima: 3 gr
  - Dosis letal: 6 gr
2. Retiro del mercado de la presentación de 300 mg (disponibles en el mercado las presentaciones de 150 mg).
3. Supresión de la indicación para el fenómeno de Raynaud.
4. Clasificación como medicamento con rango terapéutico estrecho.
5. Contraindicaciones en insuficiencia renal grave (clearance de creatinina <30 ml/min).
6. Adaptación de la dosis en insuficiencia renal leve a moderada.

Sin embargo, el riesgo de intoxicación y el uso indebido persistió, a pesar de todas las medidas de minimización de riesgos implementadas. Por ello, el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la European Medicines Agency (EMA) concluyó que los beneficios de los medicamentos que contienen buflomedil no superan sus riesgos y, consecuentemente, el 20 de mayo de 2011 emitió su decisión de retirar del mercado de la Unión Europea los productos que contenían buflomedil en su composición.

Las medidas antes mencionadas no han impactado a todas las agencias regulatorias por igual. ANVISA de Brasil<sup>2</sup> y el Ministerio de Salud de Chile<sup>3</sup> se hicieron eco del informe emitido por la EMA, aún sin poseer reportes de reacciones adversas asociadas al medicamento. Por lo cual, decidieron suspender la comercialización de todos los productos farmacéuticos que contenían dicha droga.

Sin embargo, otras agencias tales como FDA de Estados Unidos, TGA de Australia, Ministry of Health, Labour and Welfare de Japón y Health Canadá, no han emitido hasta el momento ningún comunicado o advertencia sobre su uso o eventos adversos.

En la figura 1, se observa el consumo actual internacional de buflomedil por grupo etarios, cuyos datos fueron proporcionados por la base de datos VigiAccess.



**Figura 1.** Consumo de buflomedil, por grupo etario, en porcentajes.  
Fuente base de datos ViggiAccess.

## TECNOLOGÍA

**IFA:** BUFLOMEDIL

**Código ATC:** C04AX20

**Categoría Terapéutica:** vasodilatador periférico.

El buflomedil es un vasodilatador que aumenta el flujo sanguíneo en el cerebro y otras partes del organismo.

Está indicado en el tratamiento de:

- Los síntomas de la arteriopatía oclusiva periférica (AOP en estadio II) que genera claudicación intermitente<sup>4</sup>.
- Fenómeno de Raynaud, que es una afección causada por espasmos vasculares desencadenados por bajas temperaturas o emociones fuertes que bloquean el flujo sanguíneo a las extremidades, orejas y nariz.
- Accidente Cerebro Vascular Isquémico (ACVI).

Los medicamentos que contienen en su composición buflomedil comercializados en Argentina, según el VADEMECUM ANMAT, son las que se detallan en la tabla 1.

Nombre comercial	Laboratorio	Presentación	Indicaciones
BUFLOMED®	SCOTT-CASSARA	inyectable 50 mg	Tratamiento de la isquemia crónica severa de miembros inferiores en pacientes con riesgo de amputación y en aquellos en los que la revascularización por cirugía o angioplastia fracasó, no fue realizado o no se indica luego de una confrontación médico-radioquirúrgica.
LAFEDAR®	LAFEDAR	inyectable 50 mg	Tratamiento de la claudicación intermitente, dolor isquémico de reposo y trastornos tróficos o úlceras debido a insuficiencia arterial crónica, así como enfermedad de Raynaud u otros trastornos vasoespásticos como ser

			livedo y acrocianosis. Además, está indicado para el tratamiento de los síntomas y signos asociados generalmente con la insuficiencia cerebrovascular crónica o el envejecimiento.
LOFTON®	BAGÓ	comprimidos 150 mg y 300 mg	Tratamiento sintomático de la claudicación intermitente en la enfermedad arterial periférica oclusiva (en estadio II) en combinación con otro tratamiento médico, incluyendo terapia con antiagregantes plaquetarios.

**TABLA 1.** Medicamentos comercializados en Argentina que contienen buflomedil

Fuente: [Vademecum Nacional de Medicamentos](#)

## OBJETIVO

Evaluar la seguridad y eficacia del buflomedil para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico, la claudicación intermitente y el fenómeno de Raynaud.

## BÚSQUEDA Y ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

Se realizó una búsqueda en MEDLINE, NICE, INHATHA, Portal salud Madrid, BIREME, Universidad York, PROSPERO, EPISTEMONIKOS, Brisa, LILACS, Trip, Base de datos ensayos clínicos OMS, Clinical trials.gov, DOAJ, RedETSA, IACS, Embase, Instituto Carlos III, Osteba, Revista Nature, búsqueda manual y en las Agencias Regulatorias de Japón, Australia, EE.UU., Canadá, Uruguay, Brasil y Chile.

La estrategia de búsqueda fue buflomedil, en humanos, lenguaje restringido a inglés y español, teniendo en cuenta los estudios publicados desde 1998 hasta el 10 abril 2018.

Para la realización de este informe se incluyeron 3 metaanálisis (MA), una serie de casos y un informe de EMA.

## RESULTADOS

### EFICACIA

#### Fenómeno de Raynaud (FR)

El MA de Stewart<sup>5</sup> et al (2012) incluyó numerosos estudios para el tratamiento de este fenómeno, pero sólo una ICCA (Investigación Clínica Controlada Aleatorizada) para buflomedil (Le Quintrec<sup>6</sup>, 1991) que incorporó 31 participantes con FR primario, aleatorizados en dos ramas a recibir buflomedil 300 mg dos veces por día o placebo, con un seguimiento de seis meses. Se midió frecuencia y severidad de FR. Los participantes presentaron una frecuencia basal para este fenómeno de 24 ataques por semana en ambos grupos.

Luego de la intervención, la diferencia en la frecuencia de ataques semanales entre ambos grupos favoreció a buflomedil con una diferencia de medias (DM) -8,82 IC95% -17,55 a -0,09, el intervalo de confianza fue amplio y cerca de la línea de no discriminación. La DM, en el score de severidad del fenómeno de Raynaud, también resultó a favor de buflomedil, pero no fue estadísticamente significativa (DM -0,41 IC95% -0,84 a 0,02).

Consideramos que la calidad de evidencia de este estudio resultó **baja** según el sistema Grade, por imprecisión debido al bajo tamaño muestral y a los amplios intervalos de confianza. A continuación, se encuentra el detalle del análisis.

### Buflomedil comparado con placebo para fenómeno de Raynaud

**Paciente o población:** fenómeno de Raynaud. **Intervención:** Buflomedil. **Comparación:** Placebo

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Nº de participantes (Estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con Placebo	Riesgo con Buflomedil			
Frecuencia semanal de fenómeno de Raynaud seguimiento: media 6 meses	La media frecuencia semanal de fenómeno de Raynaud era <b>22,82</b> episodios	La media de frecuencia semanal de fenómeno de Raynaud en el grupo de intervención fue 8,82 episodios menor (0,09 menor a 17,55 menor)	31 (1 ECA)	⊕⊕○○ BAJA <sup>a</sup>	Es posible que el tratamiento con buflomedil disminuya la frecuencia de aparición de fenómeno de Raynaud.
Severidad de fenómeno de Raynaud	La media severidad de fenómeno de Raynaud era <b>1,53</b>	La media de severidad de fenómeno de Raynaud en el grupo de intervención fue 0,41 menor (0,84 menor a 0,02 más alto)	31 (1 ECA)	⊕⊕○○ BAJA <sup>a</sup>	El tratamiento con buflomedil no demostró disminuir la severidad del fenómeno de Raynaud.

**El riesgo en el grupo de intervención** (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

**CI:** Intervalo de confianza ; **MD:** Diferencia media; **ECA:** experimento controlado aleatorizado

#### Grupo de Trabajo GRADE: grados de evidencias

**Alta probabilidad de certeza:** hay una razonable seguridad de que el verdadero efecto está muy próximo al punto estimado

**Moderada probabilidad de certeza:** hay sólo una moderada seguridad de que el verdadero efecto esté cercano al punto estimado.

**Baja probabilidad de certeza:** La confianza en la ubicación del punto estimado del efecto, es muy limitada y el verdadero efecto puede ser muy diferente de lo sugerido

**Muy baja probabilidad de certeza (no se sabe):** existe muy poca confianza en que el punto estimado del efecto sea el verdadero.

#### REFERENCIAS

a. Bajo tamaño muestral. Amplio intervalo de confianza.

### Claudicación Intermitente (CI)

El MA de deBacker<sup>7</sup> et al (2013) incluyó dos ICCAs para el tratamiento de la CI, con 127 participantes que recibieron buflomedil oral comparado con placebo. Los puntos finales evaluados fueron la distancia de caminata libre de dolor (DCLD) y la distancia máxima de caminata (DMC), las que se analizaron mediante una prueba de ejercicio estandarizada.

Los autores determinaron que la evidencia para evaluar la eficacia de buflomedil fue escasa. Las 2 ICCAs incluidas mostraron resultados moderadamente positivos a favor del buflomedil; esto se ve menoscabado por el sesgo de publicación (los autores refirieron que al menos 4 estudios no fueron publicados). El estudio de Trübestein<sup>8</sup> et al (1984) (N=113; 20

abandonaron el tratamiento) fue bien diseñado, con una duración del seguimiento de 12 semanas. La Diferencia Ponderada de Medias (DPM) para la distancia de caminata libre de dolor fue de 75,1 m IC95% 20,6 a 129,6 y para la distancia máxima de caminata la DPM 80,7 m IC95% 9,4 a 152. El estudio de Diamantopoulos<sup>9</sup> et al (2001), que incluyó participantes diabéticos (N=40; 6 abandonaron) con CI, tuvo un seguimiento de 6 meses. La DPM para la distancia de caminata libre de dolor fue 80,6 m IC95% 3 a 158,2 y para la distancia máxima de caminata la DPM fue 171,4 m IC95% 51,3 a 291,5.

Ambas ICCAs mostraron significación estadística en pacientes que utilizaron buflomedil, tanto para DCLD como para DMC; sin embargo, mostraron amplios intervalos de confianza.

Consideramos que estos dos estudios poseen **muy baja calidad**, tal como se aprecia en la siguiente tabla. Cabe destacar que los autores excluyeron gran número de estudios por su mala calidad.

#### Bufloamedil comparado con Placebo para Claudicación Intermitente

**Paciente o población** : Claudicación Intermitente **Intervención** : Bufloamedil **Comparación**: Placebo

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados *(95% CI)		Nº de participantes (Estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con Placebo	Riesgo con Bufloamedil			
Distancia caminada sin dolor (PFWD) evaluado con: Test de ejercicio estandarizado seguimiento: media 84 días <sup>1</sup>	La media distancia caminada sin dolor era <b>39,2</b> metros	La media distancia caminada sin dolor en el grupo de intervención fue 75,1 metros más (20,6 más a 129,6 más)	93 (1 ECA)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b,c</sup>	No se sabe si el tratamiento con buflomedil aumenta la distancia caminada sin dolor
Distancia caminada sin dolor en pacientes diabéticos (PFWD) evaluado con: Test de ejercicio estandarizado seguimiento: media 3 meses <sup>2</sup>	La media distancia caminada sin dolor en pacientes diabéticos era <b>31,6</b> metros	La media distancia caminada sin dolor en pacientes diabéticos en el grupo de intervención fue 80,6 metros más (3 más a 158,2 más)	34 (1 ECA)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b,c</sup>	No se sabe si el tratamiento con buflomedil aumenta la distancia caminada sin dolor en pacientes diabéticos
Máxima distancia caminada (MWD) evaluado con: test de ejercicio estandarizado seguimiento: media 84 días <sup>1</sup>	La media máxima distancia caminada era <b>60,6</b> metros	La media máxima distancia caminada en el grupo de intervención fue 80,7 metros más (9,4 más a 152 más)	93 (1 ECA)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b,c</sup>	No se sabe si el tratamiento con buflomedil aumenta la máxima distancia caminada

### Buflomedil comparado con Placebo para Claudicación Intermitente

**Paciente o población :** Claudicación Intermitente **Intervención :** Buflomedil **Comparación:** Placebo

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados *(95% CI)		Nº de participantes (Estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con Placebo	Riesgo con Buflomedil			
Máxima distancia caminada en pacientes diabéticos (MWD) evaluado con: test de ejercicio estandarizado seguimiento: media 3 meses <sup>2</sup>	La media máxima distancia caminada en pacientes diabéticos era <b>20,5</b> metros	La media máxima distancia caminada en pacientes diabéticos en el grupo de intervención fue 171,4 metros más (51,3 más a 291,5 más)	34 (1 ECA)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b,c</sup>	No se sabe si el tratamiento con buflomedil aumenta la máxima distancia caminada en pacientes diabéticos

**El riesgo en el grupo de intervención** (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

**CI:** Intervalo de confianza; **MD:** Diferencia media; **ECA:** experimento controlado aleatorizado

#### Referencias

- Riesgo de sesgo alto por pérdida de seguimiento de pacientes
- Por bajo tamaño muestral. Amplio intervalo de confianza.
- Se detectaron trabajos del tema no publicados.

- Trübestein G, et al. Buflomedil in arterial occlusive disease: results of a controlled multicenter study. *Angiology*; 1984.
- Diamantopoulos EJ, et al. Clinical and hemorheological effects of buflomedil in diabetic subjects with intermittent claudication. *Int Angiol.* ; 2001.

### Accidente cerebrovascular isquémico (ACVI)

El MA de Wu<sup>10</sup> et al (2015) evaluó 26 ICCAs (N=2756) realizados en China. Los estudios incluyeron pacientes hospitalizados durante los primeros días luego de la presentación clínica del ACVI. La media de edad fue de 58 a 75 años. La mayoría de los ICCAs administraron buflomedil intravenoso, con una dosis diaria de 200 mg durante 14 días. El punto final primario fue mortalidad o discapacidad a largo plazo (3 meses). Además, los autores reportaron mortalidad y discapacidad a corto plazo (al finalizar el tratamiento con buflomedil). Los puntos finales secundarios fueron: mejoría del déficit neurológico y seguridad.

Para el punto final primario se incluyó el estudio de Cui et al (2005) (N=200), por ser el único que reportó muerte y discapacidad a largo plazo (3 meses). Los sobrevivientes de ACVI tratados con buflomedil presentaron menor riesgo de sufrir el resultado combinado muerte o discapacidad a largo plazo que aquellos en el grupo control (N=200; RR 0,71, IC95% 0,53 a 0,94). La mortalidad en el grupo con buflomedil a los 3 meses de seguimiento, fue 14% versus 15% en el grupo control (RR 0,93 IC95% 0,48 a 1,83). El grupo buflomedil presentó una incidencia de discapacidad a los 3 meses de 27% versus 43% en el grupo control (RR 0,63 IC95% 0,42 a 0,93), siendo ésta una diferencia estadísticamente significativa. También se incluyeron 8 estudios (Bu 2010; Chen 2002a; Dong 2004; Lu 2003; Niu 2008, Pan 2007; Qian 2006; Yang 2012) con 1.056 participantes que reportaron mortalidad a corto plazo y un estudio (Li, 2008) con 85 participantes que reportó discapacidad a corto plazo.

La mortalidad a corto plazo fue evaluada en ocho estudios, de los cuales los autores tomaron sólo cuatro (Pan, 2007; Chen 2002a; Qian 2006; Lu 2003) para realizar la revisión del MA, que no demostró diferencia en el riesgo de muerte entre ambos tratamientos (buflomedil N=369 vs control N=362; RR 0,45 IC95% 0,14 a 1,46; I<sup>2</sup>= 0%).

La discapacidad a corto plazo fue evaluada en un estudio (Li, 2008) que comparó buflomedil N=44 vs control N=41, mediante el índice de Barthel. Informaron una DM 15 IC95% 5,83 a 24,17 en el grupo buflomedil que sugiere mejor resultado.

Respecto al punto final secundario, se incluyeron 26 estudios con 2.756 participantes que reportaron déficit neurológico. No se encontró evidencia robusta para ninguno de los resultados analizados.

Dado que no se pudo acceder a los estudios primarios, el análisis de calidad de evidencia no pudo ser realizado por este Programa. Sin embargo, los investigadores del MA determinaron que la calidad de evidencia fue baja, de acuerdo a los principios de Grade por presencia de sesgos, falta de cegamiento y enmascaramiento, sesgo de publicación e imprecisión por bajo tamaño muestral y amplios intervalos de confianza. A continuación se adjunta la tabla que da cuenta de lo informado por ellos. La calidad de los estudios incluidos fue generalmente **baja**.

#### Buflomedil comparado con Placebo para Accidente cerebro-vascular isquémico

**Paciente o población:** Accidente cerebro-vascular isquémico. **Intervención:** Buflomedil. **Comparación:** Placebo

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados *(95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con Placebo	Riesgo con Buflomedil				
Muerte o discapacidad a largo plazo seguimiento: media 3 meses	580 por 1.000	<b>410 por 1.000</b> (307 a 545)	<b>RR 0,71</b> (0,53 a 0,94)	200 (1 ECA)	⊕⊕○○ BAJA	Es posible que el tratamiento con buflomedil disminuya la muerte o discapacidad a largo plazo por accidente cerebro-vascular isquémico.
Muerte a corto plazo evaluado con: seguimiento inmediatamente luego del tratamiento	22 por 1.000	<b>9 por 1.000</b> (3 a 32)	<b>RR 0,45</b> (0,14 a 1,46)	731 (4 ECAs)	⊕⊕○○ BAJA	El tratamiento con buflomedil no demostró disminución de la mortalidad a corto plazo.
Discapacidad a corto plazo evaluado con: Índice de Barthel. Inmediatamente después del tratamiento.	La media discapacidad a corto plazo era <b>45</b>	La diferencia de medias de la discapacidad a corto plazo en el grupo de intervención fue 15 más alto (6 más alto, a 24 más alto.)	-	85 (1 ECA)	⊕⊕○○ BAJA	Es posible que el tratamiento con buflomedil disminuya la discapacidad a corto plazo por accidente cerebro-vascular isquémico.

### Buflomedil comparado con Placebo para Accidente cerebro-vascular isquémico

**Paciente o población:** Accidente cerebro-vascular isquémico. **Intervención:** Buflomedil. **Comparación:** Placebo

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados *(95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con Placebo	Riesgo con Buflomedil				
Severidad de déficit neurológico evaluado con: Escala para déficit neurológico, inmediatamente posterior al tratamiento	La severidad del déficit neurológico fue menor en el grupo de Buflomedil que en el grupo control. MD -0,98 (-1,21 a -0,75)			(7 ECAs)	⊕⊕○○ BAJA	Es posible que el tratamiento con buflomedil disminuya la severidad de déficit neurológico por accidente cerebro-vascular isquémico.
Mejoría clínica evaluada con: Escala China para accidente cerebro-vascular, inmediatamente posterior al tratamiento.	734 por 1.000	<b>901 por 1.000</b> (837 a 918)	<b>RR 1,19</b> (1,14 a 1,25)	1.000 (20 ECAs)	⊕⊕○○ BAJA	Es posible que el tratamiento con buflomedil incremente la mejoría clínica luego de un accidente cerebro-vascular isquémico.

**El riesgo en el grupo de intervención** (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

**CI:** Intervalo de confianza ; **RR:** Razón de riesgo; **MD:** Diferencia media; **ECA:** experimento controlado aleatorizado

#### REFERENCIAS

a. Riesgo de sesgo. b. Bajo tamaño muestral, amplio intervalo de confianza. c. Heterogeneidad de los estudios primarios. d. Sesgo de publicación.

## SEGURIDAD

Respecto a los eventos adversos (EA), el MA de Stewart<sup>5</sup> et al (2012) reportó 2 casos en el grupo placebo, ambos con molestias gástricas y 3 eventos en el grupo buflomedil: sofocos, vértigos y pirosis. Estos efectos desaparecieron espontáneamente en ambos grupos y no produjeron pérdidas de seguimiento.

El MA de deBacker<sup>7</sup> et al (2013) no informa EA.

En el MA de Wu<sup>10</sup> et al (2015), 17 estudios (N=1.899) informaron EA y ninguno fue reportado como serio. Los más frecuentes fueron: cefalea (N=13) y trastornos gastrointestinales (N=12). Otros síntomas reportados incluyeron mareos, prurito, hipotensión, sangrado de encías. Sólo 2 suspendieron el tratamiento con buflomedil por cefalea intensa.

El estudio de Bucolo<sup>11</sup> et al (2012) es una revisión de los casos desde el año 1975 al 2011, con 1.054 EA asociados al uso de buflomedil oral en las siguientes condiciones: sobredosis intencional y accidental y dosis terapéutica.

Con respecto a esta última, se reportaron 516 casos en pacientes con un promedio de edad de 67 años.

La tabla 2 resume los datos de EA serios informados durante el tratamiento con buflomedil a dosis terapéutica.

Reporte de casos (evento primario)	Dosis terapéutica		
	totales	serios	% de serios
Cardiovascular (CV)	74	<b>43</b>	<b>14,3</b>
Sistema nervioso (SN)	114	<b>58</b>	<b>22,1</b>
Mixtos (CV y SN)	9	<b>9</b>	<b>1,6</b>
Otros órganos y Sistemas	319	<b>0</b>	-
Muerte		<b>11</b>	-
<b>TOTAL</b>	516	<b>121</b>	<b>38</b>

**Tabla 2.** EA serios informados durante el tratamiento con buflomedil a dosis terapéutica.

El Comité de Productos Medicinales de Uso Humano (CPMUH) de la EMA<sup>12</sup> emitió un informe sobre la evaluación de los medicamentos que contienen buflomedil, publicado en el año 2012, basado en los EA reportados durante el uso terapéutico y sobredosis. Los datos se obtuvieron de las bases francesas Eudravigilance y farmacovigilancia, y del titular de la autorización de comercialización; se obviaron los datos de los casos de sobredosis intencional y uso *off label* (fuera de prospecto).

### **Se citan a continuación los EA cardiovasculares y neurológicos graves observados en condiciones de uso terapéutico:**

- De los 74 casos seleccionados de EudraVigilance, 35 registraron EA cardíacos (principalmente fibrilación auricular, hipotensión, bradicardia y paro cardíaco). Se identificaron 6 casos que involucraban insuficiencia renal y/o incrementos de los niveles plasmáticos asociados con EA de buflomedil. Los otros 39 casos se asociaron a EA neurológicos (principalmente epilepsia, mioclonía y convulsiones), de los cuales sólo 6 se asociaron a insuficiencia renal y/o incrementos de los niveles plasmáticos.
- Entre los 54 casos encontrados por el titular del registro, en la base de datos de casos individuales de notificaciones de seguridad (CINS) de OMS, se identificaron un total de 21 EA neurológicos. Un caso de convulsión y 2 casos de mioclonos, junto con mareos, temblores y trastornos del equilibrio. El Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA opinó que estos datos evidenciaban los riesgos asociados con buflomedil en vista de su estrecho margen terapéutico. También recuperó un total de 32 EA cardíacos en condiciones de uso terapéutico. Las reacciones más frecuentes fueron taquicardia, hipertensión, rubicundez e hipotensión. También se informaron casos de *torsade de pointes* (taquicardia ventricular polimorfa), paro cardíaco e insuficiencia cardíaca.

### Los EA cardiovasculares y neurológicos graves en pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal fueron:

- De los 54 casos identificados en la base de datos CINS, 5 ocurrieron en pacientes de edad avanzada para los cuales se requirieron ajuste de dosis, mientras que en 4 casos se informó insuficiencia renal. Los EA neurológicos y cardiovasculares informados fueron graves e incluyeron shock cardiogénico, convulsiones (gran mal), angina de pecho, mioclonía y coma.
- De los 178 casos encontrados por el titular de registro, 14 (8%) correspondieron a pacientes ancianos que recibieron dosis no ajustadas por edad y función renal. Además, 28 de estos casos correspondieron a sobredosis en pacientes mayores de 65 años, de los cuales 3 murieron, 22 se recuperaron y en 3 pacientes el resultado fue desconocido.
- También se incluyeron 2 consultas a las bases de datos de farmacovigilancia francesas durante el período 1998-2004 y 2006-2009 y se encontraron 214 reportes para uso en condiciones terapéuticas, sobredosis accidental o intencional.

A nivel mundial y a pesar de las medidas de minimización tomadas para reducir el riesgo asociado al uso de buflomedil (uso habitual o sobredosis accidental o intencional), continúan reportándose EA.

En los siguientes gráficos se observan tanto cantidad de reportes asociados al uso de buflomedil desde el año 2011 a 2017 como los EA más frecuentemente reportados.

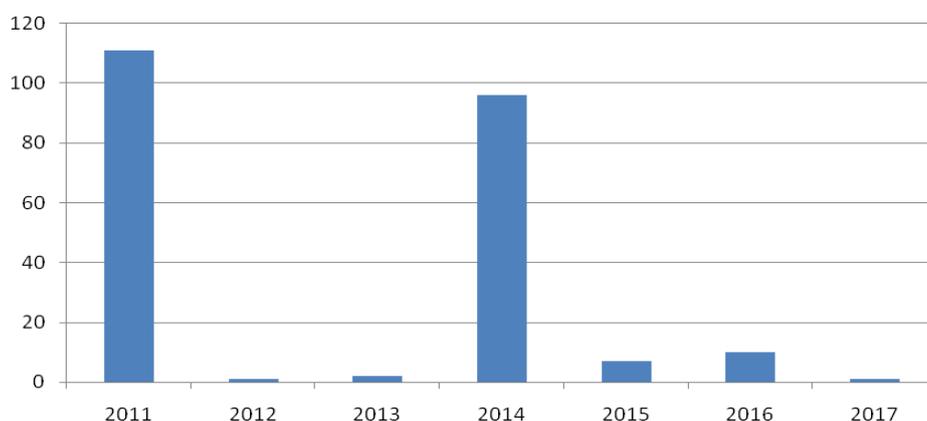


Figura 2. Cantidad de reportes asociados al uso de buflomedil desde el año 2011 a 2017.

Fuente VigiAccess.

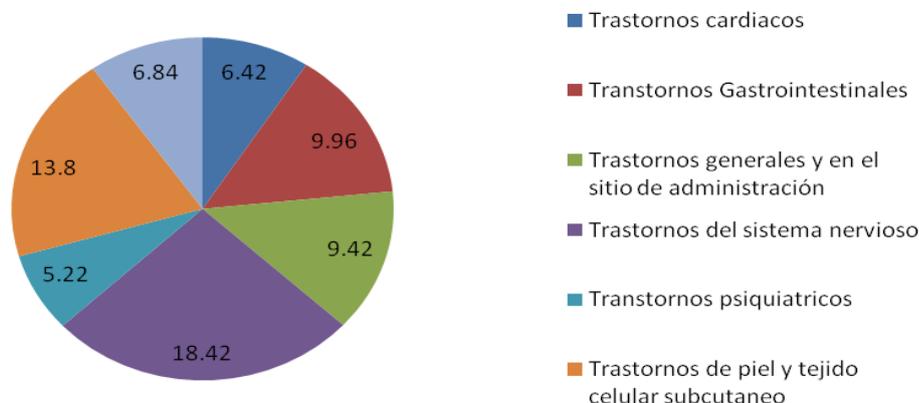


Figura 3. Reacciones adversas reportadas, en porcentajes. Fuente base de datos VigiAccess.

## DISCUSIÓN

De acuerdo a la evidencia presentada anteriormente, los investigadores encontraron resultados moderadamente positivos a favor del buflomedil en el tratamiento del fenómeno de Raynaud, la claudicación intermitente y el accidente cerebrovascular isquémico. Sin embargo, la baja o muy baja calidad metodológica, el pequeño tamaño muestral, los amplios intervalos de confianza y el sesgo de publicación debilitan la estimación del efecto para los puntos finales analizados.

Por otra parte, el uso de buflomedil se asocia a EA cardiológicos (principalmente taquicardia, hipotensión, trastornos del ritmo ventricular y paro cardíaco) y neurológicos (principalmente convulsiones, mioclonía y estado epiléptico) que ocurren bajo condiciones terapéuticas, especialmente en pacientes de edad avanzada que son la principal población para la cual se encuentra indicado. Estos riesgos se ven agravados por el hecho de que buflomedil es un fármaco con un índice terapéutico estrecho, lo cual requiere adaptación/ajuste de la dosis para la función renal. Este tópico es de particular importancia en la práctica asistencial, pues de lo contrario se podría generar una toxicidad que pondría en riesgo la vida del paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. ANSM, [Medicaments contenant du buflomedil](#)
2. ANVISA, [Riscos cardiovasculares e neurológicos relacionados a superdosagem do medicamento.](#)
3. ISPCH. Ministerio de Salud de Chile. [Suspensión comercialización Buflomedil.](#)
4. EMA. [Referrals document: Buflomedil.](#)
5. Stewart M, Morling JR. Oral vasodilators for primary Raynaud's phenomenon. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 7: 1-36
6. Le Quintrec P, Lefebvre ML. Double-blind placebo-controlled trial of buflomedil in the treatment of Raynaud's phenomenon: six-month follow up. Angiology 1991; 42: 289-95.
7. de Backer TLM, Vander Stichele R. Buflomedil for intermittent claudication. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013; 3: 1-20.

8. Trübestein G, Balzer K, Bisler H, Klüken N, Muller-Wiefel H, Unkel B et al. Buflomedil in arterial occlusive disease: results of a controlled multicenter study. *Angiology*. 1984; 35: 500-5.
9. Diamantopoulos E, Grigoriadou M, Ifanti G, Raptis S. Clinical and hemorheological effects of buflomedil in diabetic subjects with intermittent claudication. *IntAngiol*. 2001; 20: 337-44.
10. Wu S, Zeng Q, Liu M, Yang J, He S, Lin S et al. Buflomedil for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 7: 1-74.
11. Bucolo C, Longo L, Camillieri G, Drago F, Salomone S. Safety profile assessment of buflomedil : an overview of adverse reactions between 1975 and 2011. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012; 21: 1190-6.
12. EMA. Assessment report for buflomedil-containing medicinal products. Procedure number: EMEA/H/A-107/1293. 2012