

Boletín CIME

Buflomedil para la claudicación intermitente: riesgo de efectos adversos neurológicos y cardíacos

Mariana Caffaratti

Av. Medina Allende y Haya de la Torre - 2do piso, Edificio Ciencias 2 - Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Nacional de Córdoba - Ciudad Universitaria - CP 5000 - Córdoba (Argentina)

Correo electrónico: cimecord@fcq.unc.edu.ar

Teléfonos: (0351) 5353885 o 5353865 (int. 53359)

Este Boletín presenta la eficacia y la seguridad de buflomedil, ya que los efectos adversos asociados a su uso condujeron a la suspensión de su comercialización en varios países. En Argentina, aún no se han tomado medidas para minimizar sus riesgos.

Introducción

La enfermedad arterial periférica ocurre cuando hay un estrechamiento de los vasos sanguíneos fuera del corazón. La causa de esta enfermedad es la arterioesclerosis y puede reducir o interrumpir el flujo de sangre, generalmente hacia las piernas.¹ La incidencia de la enfermedad arterial periférica aumenta con la edad, y aproximadamente el 20% de las personas mayores de 60 años tienen algún grado de esta enfermedad.²

Alrededor de un tercio de los pacientes con enfermedad arterial de las extremidades inferiores presentan sintomatología. Dentro de estos síntomas, la claudicación intermitente (CI) es el más característico y se define como un dolor en la pierna similar a un calambre, que se presenta durante el ejercicio y se alivia con un período breve de descanso.¹⁻⁴

El tratamiento con ejercicios supervisados presenta beneficios clínicamente relevantes en las personas con CI y se considera el tratamiento de primera elección para tratar este síntoma.^{2,5}

Se han utilizado varios tipos de fármacos para el alivio de los síntomas de CI, entre ellos el buflomedil, que comenzó a comercializarse en la década del 70 en Europa.⁶

Debido al riesgo de efectos adversos neurológicos y cardíacos asociados al uso de buflomedil, que condujo a la suspensión de su comercialización en varios países (principalmente europeos), se realiza el siguiente informe sobre su eficacia y seguridad.

Eficacia de buflomedil en claudicación intermitente (CI)

En 2008, se realizó una revisión sobre la eficacia de buflomedil en la CI. En la misma, los autores concluyen que las pruebas de eficacia son escasas y que los resultados,

moderadamente positivos de dos ensayos incluidos, estaban afectados por el sesgo de publicación.⁷

Hasta el momento, no se ha documentado la eficacia del buflomedil para la claudicación intermitente, a pesar de su amplia utilización en esta patología.

El beneficio de buflomedil es pequeño en la CI, considerando las relativamente escasas pruebas sobre su eficacia, su estrecho rango terapéutico y su cuestionada seguridad al producir significativos efectos a nivel neurológico y cardiológico.⁷

Riesgo de efectos adversos neurológicos y cardíacos

Los efectos adversos neurológicos y cardíacos asociados al uso de buflomedil, originaron una revisión de su seguridad en varios países.⁶ En Francia, el primer país en aprobar su comercialización en 1974, se realizaron estudios de farmacovigilancia debido a la notificación de eventos neurológicos y cardíacos graves, especialmente durante sobredosis accidentales o voluntarias. Tras estos estudios, se adoptaron una serie de medidas regulatorias para reducir al mínimo el riesgo de acontecimientos adversos asociados al buflomedil. Sin embargo, estas medidas no fueron efectivas; y en febrero de 2011, la Agencia Nacional para la Seguridad del Medicamento decidió suspender su comercialización en Francia.^{6,8}

La medida tomada por la agencia francesa motivó el inicio de una revisión por parte del Comité de Medicamentos de Uso Humano (Committee for Medical Products for Human Use -CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).⁶

En su revisión, El CHMP concluyó que el uso de buflomedil se asocia a una serie de acontecimientos adversos cardíacos graves, sobre todo: taquicardia, hipotensión, alteraciones del ritmo ventricular y paro cardíaco; y neurológicos, fundamentalmente convulsiones, mioclonía y estado epiléptico. Además, estableció que estos efectos adversos se producen en condiciones de uso normales, en especial en pacientes ancianos, que constituyen predominantemente la población relevante para la indicación autorizada. Los riesgos se agravan por el hecho de que el buflomedil es una sustancia que presenta un estrecho índice terapéutico y que el tratamiento con este fármaco requiere el ajuste de la dosis para adaptarla a la función renal. Si la adaptación de la dosis no se hace correctamente, puede ocasionar reacciones adversas graves potencialmente mortales. Esto suscita un problema especial, ya que los pacientes con arteriopatía periférica son proclives de por sí a experimentar una disminución de la función renal, debido a la naturaleza de su enfermedad.⁶

Medidas de minimización de riesgos

En un principio, se establecieron en los países miembros de la Unión Europea, algunas medidas para minimizar el riesgo, entre ellas se incluyeron las siguientes:

- Se restringió la indicación de su uso al tratamiento de la arteriopatía periférica crónica (AOP en estadio II) que genera CI y se eliminó la indicación para el fenómeno de Raynaud, registrada anteriormente en la Unión Europea.
- Se introdujo la necesidad de considerar la función renal, para lo cual fue necesario modificar los prospectos. Se incluyó la insuficiencia renal grave en las contraindicaciones y se advirtió sobre la necesidad de ajustar la dosis en insuficiencia renal leve a moderada.

Sin embargo, estas medidas fueron inadecuadas para prevenir la incidencia de acontecimientos adversos graves con el buflomedil.

Teniendo en cuenta la continuidad de reportes sobre acontecimientos adversos cardíacos y neurológicos graves asociados al uso de buflomedil, bajo condiciones de uso normales, las pruebas de una eficacia clínica limitada que es insuficiente para compensar los riesgos que se asocian a su uso, y la inquietud que inspira la baja efectividad de las medidas de minimización de riesgos, el CHMP consideró que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen buflomedil no es positiva en las condiciones de uso normales.

Consecuentemente, en mayo de 2011, la EMA emitió su decisión de retirar del mercado de la Unión Europea los productos que contenían buflomedil en su formulación.⁶

Situación en distintos países

El buflomedil no fue aprobado para su comercialización en Estados Unidos, Canadá, Reino Unido y Australia.⁹⁻¹⁵ En 2011, se suspendió su comercialización en todos los países miembros de la Unión Europea donde estaba aprobado.⁶ Brasil y Chile también suspendieron su comercialización el mismo año.^{16,17} Mientras que Uruguay lo suspendió en 2013 y China en 2014.^{18,19}

En Argentina, transcurridos 7 años desde la suspensión de comercialización en la Unión Europea, la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica) no ha tomado aún medidas de minimización de riesgos. Según el Vademecum ANMAT y el Boletín de Disposiciones, tienen registro aprobado en el país las siguientes especialidades medicinales que contienen buflomedil: Lofton (Bago), Buflomed (Scott-Cassará), Buflomedil Lafedar (Lafedar) y Buflomedil Fabra (Fabra).^{20,21}

En la **Figura 1**, se presenta información sobre la comercialización de buflomedil en distintos países:



Figura 1. Situación sobre la comercialización de buflomedil en distintos países

La infografía fue adaptada del artículo publicado en el diario español “El Mundo”, donde se hace referencia a la descoordinación entre países para autorizar medicamentos.²² El estudio de Onakpoya et al (2015)²³ hace referencia a las discrepancias en las medidas sanitarias de retiro, tomadas entre distintos países, siendo más frecuente el retiro del mercado de un medicamento en países europeos y menos frecuente en países menos desarrollados.

Conclusiones

La relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen buflomedil, se considera desfavorable en las condiciones de uso normales; razón por la cual, fueron retirados del mercado en varios países. En Argentina, aún no se han tomado medidas para reducir el riesgo que produce el uso de buflomedil, exponiendo a la población al riesgo de padecer efectos adversos graves. Se debe alentar la práctica del “reconocimiento mutuo” entre agencias reguladoras, ya que las medidas sanitarias no se toman con la misma rapidez en todos los países.

Agradecimientos: al Comité Editorial por la lectura crítica del manuscrito y a la Dra. Sonia Uema por su edición.

Revisor/es externo/s: Dra. María Aparecida Nicoletti y Mgter. Martín Cañas.

Comité Editorial (Resolución HCD 1196/2017 FCQ-UNC)

Dras. Susana Nuñez Montoya, Mariana Vallejo, Analía Valdomero, Flavia Bollati, Natalia Ángel Villegas y Mgter. Carolina Romañuk.

Bibliografía

- 1- U.S. National Library of Medicine. Medlineplus. Enfermedad arterial periférica [Internet]. Bethesda, MD: U.S. National Library of Medicine, U.S. Department of Health and Human Services National Institutes of Health [acceso: 29/06/18]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/peripheralarterialdisease.html>
- 2- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Peripheral arterial disease: diagnosis and management. Clinical guideline [CG147] [Internet]. Reino Unido: NICE © 2018 [acceso: 29/06/18]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg147/chapter/Context>
- 3- Fokkenrood HJP, Bendermacher BLW, Lauret G, Willigendael EM, Prins MH, Tejjink JAW. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 8. Art. No.: CD005263. DOI: 10.1002/14651858.CD005263.pub3
- 4- Infac Información Farmacoterapéutica de la Comarca. Tratamiento sintomático de la claudicación intermitente [Internet]. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco [fecha de actualización: 09/2011; acceso: 29/06/18]. Disponible en: http://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2011/eu_def/adjuntos/Infac_vol_19_n8.pdf
- 5- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Managing intermittent claudication in people with peripheral arterial disease [Internet] Acceso: 29/06/18 Disponible en: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/lower-limb-peripheral-arterial-disease/managing-intermittent-claudication-in-people-with-peripheral-arterial-disease>
- 6- The European Medicines Agency (EMA) Conclusiones científicas y motivos de la suspensión de la comercialización y el uso de los medicamentos presentados por la EMA [Internet]. EMA [fecha de actualización: 13/06/2012; acceso: 29/06/18]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/Referrals_document/Buflomedil_107/WC500128576.pdf
- 7- de Backer TLM, Vander Stichele R. Buflomedil for intermittent claudication. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 3. Art. No.: CD000988. DOI: 10.1002/14651858.CD000988.pub4

- 8- ANSM. Médicaments contenant du buflo médil : Suspension de l'autorisation de mise sur le marché – Communiqué. Spécialités à base de Buflo médil– Retrait de produits [Internet]. ANSM; 17 February 2011 [acceso: 29/06/18]. Disponible en: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Médicaments-contenant-du-buflo-médil-Suspension-de-l-autorisation-de-mise-sur-le-marché-Communiqué>
- 9- U.S. Food and Drug Administration. FDA Approved Drug Products [Internet]. Estados Unidos [acceso: 27/06/18]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
- 10- Clinical Pharmacology [Internet]. EEUU: © 2018 Elsevier Inc [acceso: 27/06/18]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.com/pharmacology/> (Acceso restringido)
- 11- Drugbank [Internet] Canadá Acceso: 27/06/18 Disponible en: <https://www.drugbank.ca/>
- 12- Canadian Pharmacists Association. Compendium of Pharmaceuticals and Specialties. Thirty-sixth Edition. Canada: Canadian Pharmacists Association; 2001.
- 13- Health Canada. The Drug and Health Product Register [Internet]. Canadá [acceso: 27/06/18]. Disponible en: <https://hpr-rps.hres.ca/index.php?lang=en>
- 14- The Therapeutic Goods Administration (TGA). Australian Register of Therapeutic Goods [Internet] Australia [acceso: 27/06/18]. Disponible en: <http://tga-search.clients.funnelback.com/s/search.html?query=buflo-medil&collection=tga-artg>
- 15- European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency recommends suspension of all buflo médil-containing medicines [Internet]. EMA [fecha de actualización: 17/11/11; acceso: 27/06/18]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/11/WC500117792.pdf
- 16- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) Bufedil® (buflo médil): riscos cardiovasculares e neurológicos relacionados à superdosagem do medicamento [Internet]. Brasil [fecha de actualización: 26/07/11; acceso: 27/06/18]. Disponible en: <http://portal.anvisa.gov.br>
- 17- Instituto de Salud Pública. Suspensión comercialización Buflo médil [Internet] Chile [fecha de actualización: 29/07/11; acceso: 27/06/18]. Disponible en: <http://www.ispch.cl/comunicado/14814>
- 18- Presidencia de la República. Salud Pública suspende comercialización de medicamento que contiene buflo médil [Internet]. Uruguay [fecha de actualización: 12/11/13; acceso: 28/08/18]. Disponible en: <http://presidencia.gub.uy/comunicacion/comunicacionnoticias/comunicado-prensa-suspension-medicamento-buflo-medil>
- 19- Wu S, Zeng Q, Liu M, Yang J, He S, Lin S, Wu B. Buflo médil for acute ischaemic stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 7. Art. No.: CD009570. DOI: 10.1002/14651858.CD009570.pub2.
- 20- ANMAT. Vademecum Nacional de Medicamentos [Internet]. Buenos Aires: ANMAT, Ministerio de Salud de la Nación [acceso: 15/08/18]. Disponible en: <http://anmatvademecum.servicios.pami.org.ar/index.html>
- 21- ANMAT Disposición 1290/14 [Internet]. Buenos Aires: ANMAT, Ministerio de Salud de la Nación [acceso: 15/08/18]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/febrero_2014/Dispo_1290-14.pdf
- 22- Nalini Lepetit-Chella FA. La descoordinación entre países para autorizar medicamentos [Internet]. España [fecha de actualización: 16/01/2017; acceso: 27/06/18]. Disponible en: <http://www.elmundo.es/grafico/salud/2017/01/16/57c9a48222601d5a698b458b.html>
- 23- Onakpoya I, Heneghan C, Aronson J. Delays in the post-marketing withdrawal of drugs to which deaths have been attributed: a systematic investigation and analysis. BMC Medicine. 2015; 13:26

El **Boletín CIME** es una publicación del Centro de Información de Medicamentos de la Facultad de Ciencias Químicas (Universidad Nacional de Córdoba), destinado a profesionales sanitarios y público, disponible *on-line* en: <http://cime.fcq.unc.edu.ar/publicaciones.htm>

La información brindada por el CIME-FCQ-UNC tiene por objeto promover el uso racional del medicamento. No se suministra asesoramiento médico específico. Los artículos y notas publicados por el CIME-FCQ-UNC no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita previa y expresa.