

# Punta al llapis. Utilitat del buflomedil per al tractament de l'arteriopatia perifèrica

**Miquel Quesada**

ABS Salt. Institut Català de la Salut. Girona.

*Nota:* Adaptació del treball presentat al curs de doctorat "Introducció a la Medicina Basada en l'Evidència" Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia, i Medicina Preventiva. Departament de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona.

## Escenari clínic

Un dilluns al matí, en una consulta d'atenció primària atapeïda, la nostra infermera, la Carmen, ens pregunta si l'autoritzem que faci una recepta de Lofton® a un senyor que ha vingut de visita i que porta una prescripció d'un altre professional. Arrufem les celles. Una altra prescripció induïda! A contracor ens disposem a valorar el cas. Es tracta del Sr. Joan, un home de 62 anys que afortunadament ja coneixem, exfumador, amb hipertensió arterial i claudicació intermitent, que està en tractament amb enalapril, àcid acetilsalicílic i estatines. Com que paga una mútua, per evitar llistes d'espera, s'ha visitat amb un especialista que li ha prescrit Lofton® per millorar la circulació de les cames. En realitat, més que la recepta, ell voldria saber la conveniència d'aquest nou tractament ja que considera que pren moltes pastilles.

## Les discrepàncies

Tot i que tenim al cap la idea de la poca utilitat dels tractaments vasodilatadors en general, en aquell moment no sabem quina evidència podria existir amb aquest fàrmac en concret. Busquem el principi actiu i es tracta del buflomedil.

Decidim citar el Sr. Joan un altre dia amb el compromís de revisar-ho i dir-li la nostra opinió.

Ja acabada la consulta, consultem la fitxa tècnica del buflomedil. Es descriu la seva acció com una millora del flux sanguini degut a un efecte de reducció de la viscositat.

Respecte a la claudicació intermitent, sabem que és la principal manifestació clínic de l'arteriopatia oclusiva perifèrica i que està associada a un augment de la morbi-mortalitat cardiovascular.

S'han utilitzat molts tipus de fàrmacs per a tractar la claudicació intermitent. Hi ha una evidència sòlida respecte a la utilitat de l'àcid acetilsalicílic i de les estatines. En canvi, els resultats són poc conclouents per vasodilatadors, cilostazol, vitamina E, àcids grassos omega 3, all, hormones sexuals i altres.

## La cerca d'una resposta

Així doncs, ens formulem la següent pregunta clínic: en pacients amb claudicació intermitent en tractament amb àcid acetilsalicílic i estatines, suposa un benefici afegir buflomedil respecte a la disminució de la morbi-mortalitat cardiovascular?

L'estratègia de cerca bibliogràfic emprada inclou la cerca de revisions amb els termes "*claudicación intermitente*" i "*arteriopatía periférica*" a la Biblioteca Cochrane. D'altra banda s'efectua una cerca a PubMed amb el text lliure "*buflomedil*". Es creuen el nom del principi actiu amb el terme MeSH "*intermittent claudication*" amb els límits de temps (en els últims 5 anys) i es limita a una sèrie de tipus d'estudis: assaigs clínics, assaigs clínics amb aleatorització i metanàlisis ((*"buflomedil"* [Substance Name] OR *buflomedil*[Text Word]) AND "*Intermittent Claudication/drug therapy*" [Mesh]) AND ("*2003/05/03*" [PDAT]: "*2008/04/30*" [PDAT]) AND (*Clinical Trial*[ptyp] OR *Meta-Analysis*[ptyp] OR *Randomized Controlled Trial*[ptyp]).

El resultat és, per una banda, una revisió Cochrane<sup>1</sup> de 2007 on es conclou que hi ha poques proves disponibles per avaluar l'eficàcia del buflomedil en la claudicació intermitent. El benefici del buflomedil és petit en relació amb les qüestions d'innocuitat i l'estret rang terapèutic. Recentment s'han plantejat problemes de seguretat amb el buflomedil a causa d'esdeveniments neurològics i cardiovasculars letals i no letals en casos de sobredosis accidentals i voluntàries.

Correspondència: Dr. Miquel Quesada Sabaté  
ABS Salt  
C/ Manel de Falla, 34  
17190 Salt  
Tel. 972 24 37 37  
Adreça electrònica: [mquesada.girona.ics@gencat.cat](mailto:mquesada.girona.ics@gencat.cat)

Obtenim també un estudi, de 2008, que és un assaig clínic aleatoritzat<sup>2</sup>; en ser més recent, el seleccionem per valorar les proves que aporta.

Es tracta d'un assaig clínic aleatoritzat amb cegament doble, amb intenció de tractar, en pacients majors de 60 anys amb claudicació intermitent (Grau II Fontaine). Hi ha un grup control (n = 1.035) en tractament antiagregant i un grup experimental (n = 1.043) tractat amb buflomedil oral 300 mg/12 h o 150 mg/12 h si ACreat > 40 ml/min, durant un mínim de 2 anys fins a un màxim de 4.

Per valorar la seva qualitat s'utilitzen els criteris de Jadad, que atorga una puntuació de 0 a 5, puntuant 1 cada vegada que la resposta és positiva a cadascuna de les següents preguntes:

- 1) L'estudi va ser descrit com aleatoritzat? Sí.
- 2) Es descriu el mètode per a generar la seqüència d'aleatorització i aquest mètode és adequat? Sí, es va seguir una seqüència d'aleatorització generada per un ordinador central i estratificada per centre i aclariment de creatinina.
- 3) Es descriu que l'estudi s'ha fet amb cegament doble? Sí.
- 4) Es descriu el mètode de cegament i aquest mètode és adequat? No queda molt clar el mètode utilitzat.

- 5) Va existir una descripció de les pèrdues i les retirades? Sí.

El total és, per tant, de 4 punts. La seva qualitat és moderada-alta. L'estudi té una validesa interna acceptable.

Respecte a la validesa externa, els països que van participar van ser França (97 centres), Hongria (10 centres), Rússia (9 centres) i la República Txeca (7 centres). Es podria considerar que en el nostre cas el pacient és bastant similar respecte al seu risc basal als inclosos en l'estudi, pel que podria ser raonablement aplicable.

L'anàlisi de resultats es presenta a la Taula 1.

A l'estudi es mostra com resultat més rellevant la reducció del risc relatiu del 27% en el global d'esdeveniments cardiovasculars. En dades absolutes es pot comprovar com la reducció absoluta de risc és del 3,3% i l'NNT per al global d'esdeveniments cardiovasculars és de 30. Mostrar el principal resultat en termes de reducció de risc relativa tendeix a magnificar-los.

El global d'esdeveniments cardiovasculars és un sumatori dels principals resultats on el component que més suma és el deteriorament clínic de l'arteriopatia perifèrica. Aquesta és la variable de resultats més subjectiva de les que es contempen i la clínicament menys rellevant.

TAULA 1. Anàlisi de resultats

Resultats	Risc del grup control	Risc del grup experimental	Reducció relativa del risc (%)	Reducció absoluta del risc	Nombre necessari de pacients a tractar
Total – Esdeveniments cardiovasculars	0,124	0,091	27	0,033	30
Mortalitat	0,076	0,067	12	0,009	111
Mortalitat cardiovascular	0,044	0,034	23	0,010	100
Infart agut de miocardi no fatal	0,011	0,010	9	0,001	1.000
Accident vascular cerebral no fatal	0,011	0,012	- 9	- 0,001	- 1.000
Amputació de les extremitats inferiors	0,015	0,010	33	0,005	200
Deteriorament simptomàtic - Arteriopatia perifèrica	0,052	0,036	31	0,016	63
Esdeveniments adversos greus	0,074	0,079	- 7	- 0,005	- 200

Els resultats per a les altres variables no són molt rellevants amb NNT de 100 a 1.000 per a mortalitat cardiovascular, infart agut de miocardi i amputacions. Fins i tot hi ha un resultat negatiu per a l'accident vascular cerebral.

D'altra banda, no es pot descartar un possible conflicte d'interès ja que aquest és un estudi promocionat per la indústria.

### **Resolució del cas**

La meua decisió final coincideix amb la que s'havia ja publicat en la Revisió Cochrane de 2007, on es conclouia que el benefici del buflomedil és petit considerant les proves de l'eficàcia i, a més, l'estudi revisat no aporta una evidència més sòlida al respecte.

El Sr. Joan acudeix el dia que havíem quedat i l'informo que actualment l'ús del buflomedil no aporta un guany important en el seu tractament i que en alguns casos s'han descrit efectes secundaris greus. Li transmeto la meua opinió que se'l pot estalviar i estic d'acord amb ell: pren moltes pastilles, però insisteixo que la

resta de medicació és molt important que la segueixi prenent per assolir un bon control dels factors de risc cardiovascular. Al Sr. Joan li preocupa què li dirà l'especialista quan torni a veure'l, si no s'ho pren. M'ofereixo per fer-li un informe detallat sobre aquesta qüestió i li remarco que ell té tot el dret a decidir quina medicació pren o no a partir de la informació que se li faciliti, d'igual manera que els professionals tenim tot el dret a decidir què prescrivim. El Sr. Joan marxa alleugerit i content.

### **REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES**

1. de Backer TLM, Bogaert M, Vander Stichele R. Buflomedil para la claudicación intermitente (Revisión Cochrane traducida). A: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com> (Traduïda de The Cochrane Library, 2008 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
2. Limbs International Medicinal Buflomedil (LIMB) Study Group. Oral buflomedil in the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral arterial obstructive disease: A randomized, placebo-controlled, 4-year study. *Circulation*. 2008;117:816-22.