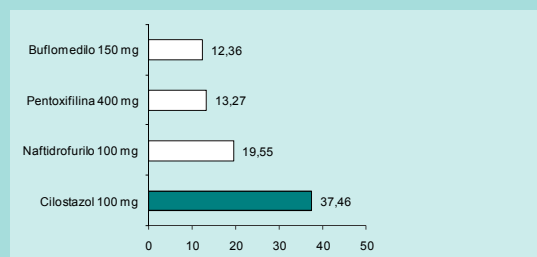


CILOSTAZOL

- **Cilostazol es un inhibidor reversible de la fosfodiesterasa III, que presenta actividad antiagregante y vasodilatadora indicado para mejorar la distancia máxima y exenta de dolor que pueden caminar pacientes que presenten claudicación intermitente.**
- **Comparado con pentoxifilina, cilostazol no ha demostrado ser más eficaz que esta en la distancia máxima caminada.**
- **Los efectos adversos más frecuentes son cefalea, diarrea y disminución de la consistencia de las heces, aunque también a nivel cardiovascular son comunes el vértigo, edema, palpitaciones, taquicardia y arritmias.**
- **Cilostazol no supone una mejora en el tratamiento de los síntomas de la claudicación intermitente.**

Coste mensual del tratamiento (€)

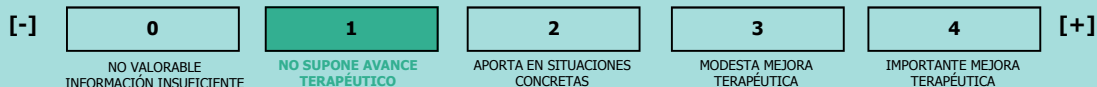


Presentación

- ▲ Ekistol® (Lacer S.A.)
- ▲ Pletal® (Otsuka Pharmaceutical S.A.)

100 mg 56 comprimidos (34,97 €)

Dispensación con receta médica
Comercializado en Abril 2009



Cilostazol se une al arsenal terapéutico para el tratamiento sintomático de la claudicación intermitente sin mejorar los limitados resultados que se obtienen con otros fármacos

INDICACIONES¹

Cilostazol está indicado para mejorar la distancia máxima y exenta de dolor que pueden caminar pacientes que padecen claudicación intermitente (CI), que no padecen de dolor en estado de reposo y que no presentan indicios de necrosis tisular periférica (estadio II de la clasificación de Fontaine de enfermedad arterial periférica).

MECANISMO DE ACCIÓN

Cilostazol es un inhibidor reversible de la fosfodiesterasa III, que presenta actividad antiagregante plaquetaria y vasodilatadora². Su mecanismo de acción no está del todo claro.

POSOLÓGIA¹

La dosis recomendada de cilostazol es 100 mg dos veces al día. Cilostazol no debe administrarse junto con las comidas. Debe tomarse 30 minutos antes o dos horas después del desayuno y de la cena (su administración con las comidas ha mostrado aumentar las concentraciones plasmáticas máximas, lo que puede estar asociado a un incremento de la frecuencia de efectos adversos). El efecto puede observarse transcurridas de 4 a 12 semanas de tratamiento.

EFICACIA CLÍNICA

Hay publicados 6 ensayos de corta duración (12 a 24 semanas) que han evaluado la eficacia y seguridad de cilostazol en el tratamiento de la CI (rango de 81 a 698 pacientes). En 5 ensayos se comparó

cilostazol (50 mg o 100 mg dos veces al día) con placebo²⁻⁶, el sexto utilizó como comparador activo pentoxifilina (400 mg tres veces al día)⁷.

La variable principal de eficacia en estos estudios ha sido la distancia máxima caminada en una cinta sin fin. Todos los ensayos incluyeron hombres y mujeres de 40 o más años de edad con CI estable de moderada a grave de al menos seis meses de duración secundaria a arteriopatía periférica. Se excluyó de estos estudios a los pacientes con dolor isquémico en reposo, trombosis venosa profunda, hipertensión, obesidad mórbida, neoplasia, cardiopatía isquémica sintomática, trastornos hemorrágicos y embarazo, además de los pacientes en tratamiento con anticoagu-

lantes, hemorreológicos o antiinflamatorios. En la mayoría de los ensayos también se excluyeron los pacientes que tomaban antiagregantes, lo que no se ajusta al perfil de pacientes al que se dirige el fármaco.

En el ensayo con pentoxifilina se comparó cilostazol 100 mg dos veces al día con pentoxifilina 400 mg tres veces al día y placebo en 698 pacientes durante 24 semanas⁷. En este estudio, se permitía la utilización de aspirina a dosis inferiores a 81 mg/día. Los pacientes con cilostazol presentaron una mejoría significativa en la máxima distancia caminada de 107 m en comparación con 64,4 m en los pacientes con pentoxifilina y con 65 m en el grupo placebo. Pentoxifilina no consiguió demostrar mejoría significativa respecto a placebo. El 27% de los pacientes del grupo de cilostazol y el 26% del grupo de pentoxifilina abandonaron el estudio, la mayor parte por efectos adversos (16% vs 19%), lo que debilita la evidencia de estos resultados.

Existen dos ensayos no publicados incluidos en el documento de reconocimiento mutuo⁸ (país de referencia: Reino Unido) que comparan cilostazol con pentoxifilina, uno de ellos diseñado para la comparación directa de cilostazol vs pentoxifilina (ensayo en fase IV, n=785), el otro para comparar cilostazol con placebo y con un tercer brazo de pentoxifilina (n=370). En los dos ensayos ni cilostazol 100 mg 2 veces al día ni pentoxifilina 400 mg 3 veces al día fueron estadísticamente más eficaces que placebo respecto a la distancia máxima caminada. En el ensayo de comparación directa, no hubo diferencias entre cilostazol y pentoxifilina.

Con los datos de estos tres ensayos, no se puede concluir que cilostazol sea más eficaz que pentoxifilina.

No hay estudios comparativos con intervenciones no farmacológicas (ejercicio físico supervisado).

SEGURIDAD

Se ha realizado un estudio en fase 4 (CASTLE)¹⁰, para determinar los efectos a largo plazo de cilostazol sobre la mortalidad y seguridad en 1.435 pacientes con CI. Al final del periodo de estudio (36 meses), el número de muertes fue similar entre los grupos, 49 con cilostazol y 52 con placebo, así como la frecuencia de efectos adversos hemorrágicos, 2,5% con cilostazol y 3,1% con placebo. La tasa de abandonos fue del 60%, por lo que el resultado de la va-

riable principal (muerte por cualquier causa) y la interpretación de los datos de seguridad pueden estar muy limitados.

Reacciones adversas¹ muy frecuentes ($\geq 10\%$): Cefalea, diarrea o disminución de la consistencia de las heces; y frecuentes ($\geq 1\%$ a $< 10\%$): Equimosis, edema (periférico, facial), vértigo, palpitación, taquicardia, angina de pecho, arritmia, extrasístoles ventriculares, rinitis, faringitis, náusea y vómitos, dispepsia, flatulencia, dolor abdominal, erupción, prurito, dolor torácico, astenia. Comparado con pentoxifilina^{7,8}, los efectos adversos con mayor incidencia en el grupo de cilostazol fueron cefalea, diarrea y disminución de la consistencia de las heces, además de palpitaciones.

Contraindicaciones¹

Hipersensibilidad a cilostazol.

Insuficiencia renal grave: Aclaramiento de creatinina ≤ 25 ml/min.

Insuficiencia hepática moderada/grave.

Insuficiencia cardiaca congestiva.

Embarazo.

Pacientes con cualquier predisposición conocida a las hemorragias.

Pacientes con antecedentes de taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o ectopia ventricular multifocal, independientemente de si están siendo tratados, así como pacientes con prolongación del intervalo QTc.

Precauciones de empleo¹

Debe advertirse a los pacientes que informen sobre cualquier episodio de hemorragia o aparición de hematomas durante el tratamiento.

Debido al efecto inhibitorio de la agregación plaquetaria de cilostazol, es posible que se produzca un incremento del riesgo de hemorragia asociado con una intervención quirúrgica (incluyendo intervenciones menores como la extracción dentaria). Si un paciente se va a someter a una intervención quirúrgica electiva y el efecto antiagregante plaquetario no es necesario, se debe discontinuar el tratamiento con cilostazol 5 días antes de la intervención.

Debe practicarse un recuento hemático completo en caso de sospecha de infección o si hubiera otro indicio clínico de discrasia sanguínea.

Precaución al administrar concomitantemente cilostazol con cualquier otro agente capaz de disminuir la presión arterial, debido a la posibilidad de un

efecto hipotensivo aditivo con una taquicardia refleja.

Se recomienda precaución al prescribir cilostazol en pacientes con ectopia auricular o ventricular y pacientes con fibrilación o flutter auricular.

Nota: Para completar información sobre seguridad consultar ficha técnica

LUGAR EN TERAPÉUTICA

El tratamiento de la CI combina medidas preventivas para evitar eventos cardiovasculares como son la modificación de los factores de riesgo (principalmente el tabaquismo), los programas de ejercicio físico y el tratamiento antiagregante, junto con el tratamiento de los síntomas de la claudicación^{9,11}.

Existe una evidencia clara de que los programas de ejercicio físico supervisado constituyen el mejor tratamiento en los pacientes con CI, ya que reducen el riesgo cardiovascular y mejoran los síntomas de la claudicación^{11,12}.

Entre los fármacos utilizados para el tratamiento sintomático de la CI se encuentran pentoxifilina, naftidrofurilo y buflomedilo. El beneficio de estos fármacos es limitado⁹⁻¹³.

Cilostazol ha demostrado mejorar la distancia máxima caminada y la distancia recorrida sin dolor respecto a placebo en pacientes con CI. Se desconoce el efecto de cilostazol en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular.

Sólo se ha comparado con pentoxifilina, y en base a los ensayos clínicos disponibles no se ha demostrado que cilostazol sea más eficaz que pentoxifilina.

Los efectos adversos más frecuentes de cilostazol son cefalea, diarrea y disminución de la consistencia de las heces, aunque también a nivel cardiovascular son comunes el vértigo, edema, palpitaciones, taquicardia y arritmias. Tiene un elevado potencial de interacciones, lo que puede ser relevante en pacientes con enfermedad arterial periférica que suelen ser polimeditados y tratados con otros antiagregantes, como ácido acetilsalicílico o clopidogrel, tratamiento habitual en esta patología.

En resumen, cilostazol se une al arsenal terapéutico para el tratamiento sintomático de la claudicación intermitente sin mejorar los limitados resultados que se obtienen con otros fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

Disponible, junto con más información, en el Informe de Evaluación de Cilostazol: <http://portal.aragon.es/portal/page/>