

CILOSTAZOL

Muñoz Carreras, MI. S.º Farmacia de la GAP de Mancha Centro
Berrocal Javato, MA. S.º de Farmacia del Hospital Ntra. Sra. del Prado de Talavera de la Reina

La claudicación intermitente, es uno de los síntomas de arterioesclerosis, que cursa con dolor en las piernas al caminar y desaparece tras un momento de descanso. Su tratamiento se basa en la modificación de hábitos higiénicos (principalmente dejar de fumar y ejercicio físico), junto con dosis bajas de antiagregantes plaquetarios y fármacos para el tratamiento de los síntomas de la claudicación (pentoxifilina, naftidrofurilo y el buflomedilo). 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.

INDICACIONES

Está indicado para mejorar la distancia máxima y exenta de dolor que pueden caminar pacientes que padecen de claudicación intermitente, 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)¹.

POSOLOGÍA

La dosis recomendada de cilostazol (CI) es 100 mg dos veces al día vía oral. No debe administrarse con las comidas, sino 30 minutos antes o dos horas después del desayuno y de la cena¹.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

Es un inhibidor selectivo reversible de la fosfodiesterasa III con efecto antiagregante plaquetario y vasodilatador¹.

Se absorbe rápidamente por vía oral alcanzando el estado estacionario a los 4 días, fijándose en un 95-98% a proteínas plasmáticas. Se metaboliza por el citocromo P450 principalmente por el isoenzima CYP3A4 con eliminación urinaria de metabolitos. La semivida de eliminación es de 10,5 horas¹.

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia de CI ha sido evaluada en ensayos clínicos (EC) aleatorizados, controlados, doble ciego, de corta duración (12-24 semanas) para el tratamiento sintomático de la claudicación intermitente. Como variable principal de eficacia se utilizaron los cambios en la máxima distancia caminada por los pacientes y como secundaria la distancia recorrida hasta la aparición del dolor. En la mayoría de EC se excluyen los pacientes que tomaban antiagregantes, lo que no se ajusta con el perfil de pacientes al que el fármaco se dirige.

CI frente a placebo: en un metanálisis de siete EC de no más de 24 semanas de duración, realizado con 1.579 pacientes, se analizó el efecto del CI (100 mg/12 h) sobre la distancia de marcha, la mortalidad vascular y los eventos cardiovasculares en pacientes con claudicación intermitente estable. De media, la distancia de marcha sin dolor fue de 31,14 metros más en pacientes tratados con CI que en pacientes con placebo y la distancia máxima de caminata fue de 49,7 metros más. Ambas diferencias

fueron estadísticamente significativas. Sin embargo, no se consiguieron datos sobre la posible reducción de eventos adversos cardiovasculares. En cuanto a los resultados en calidad de vida, los pacientes que recibieron CI en tres ensayos mejoraron en los componentes de salud físicos de los cuestionarios SF-36 en comparación con placebo, y en dos ensayos, según el cuestionario WIQ, mejoraron la percepción de la velocidad de caminata².

CI frente a pentoxifilina: un EC asignó a 698 pacientes de forma aleatoria a 100 mg/12 h de CI o a pentoxifilina 400 mg/8 h vs placebo. Tras 24 semanas de tratamiento la distancia máxima de caminata se incrementó de manera significativa con CI, más que con pentoxifilina o con placebo (media de incremento de 107, 64 y 65 metros respectivamente). El porcentaje de abandonos fue del 27% en el grupo de CI y del 26% en el de pentoxifilina (la mayor parte por efectos adversos), lo que puede condicionar el significado de estos resultados³.

Se han realizado dos ensayos no publicados, uno de ellos compara CI vs pentoxifilina (n=785) y otro compara CI con placebo y pentoxifilina (n=370). En ninguno de los dos ensayos ni CI ni pentoxifilina fueron estadísticamente más eficaces que placebo respecto a la distancia máxima caminata⁴.

SEGURIDAD

Las reacciones adversas más frecuentemente referidas en los EC fueron cefalea (en > 30%), diarrea y heces anormales (en > 15%). Otras reacciones frecuentes ($\geq 1\%$ a <10%) son: equimosis, edema (periférico, facial), vértigo, palpitaciones, taquicardia, angina de pecho, arritmia, extrasístoles ventriculares, rinitis, faringitis, náuseas y vómitos, dispepsia, flatulencia, dolor abdominal, erupción, prurito, dolor torácico y astenia¹.

Está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal grave, insuficiencia hepática moderada-grave, embarazo, predisposición conocida a las hemorragias, antecedentes de taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o ectopia ventricular multifocal y pacientes con prolongación del intervalo QTc¹.

Es importante advertir a los pacientes que informen ante aparición de hemorragia o hematomas. Se debe discontinuar su tratamiento 5 días antes de una intervención quirúrgica (incluyendo intervenciones menores) por el incremento en

el riesgo de hemorragia. Se aconseja practicar un recuento hemático completo ante sospecha de infección o de discrasia sanguínea.

Se recomienda usar con precaución cuando CI es administrado junto con sustratos inductores o inhibidores de CYP3A4 (algunos macrólidos, antifúngicos azólicos, inhibidores de proteasa, diltiazem) o CYP2C19 (inhibidores de la bomba de protones), ya que podrían potenciar los efectos adversos. En estos casos se debería considerar reducir la dosis de CI a 50 mg, basándose en la respuesta clínica y la tolerancia individual.

Se debe proceder con cautela, para reducir la posibilidad de hemorragias en pacientes que reciben CI con cualquier agente antiagregante plaquetario o anticoagulante.

Es preciso tener precaución al administrar concomitantemente CI con fármacos capaces de disminuir la presión arterial, por un posible efecto hipotensivo aditivo con una taquicardia refleja.

LUGAR EN LA TERAPÉUTICA

El tratamiento de la arteriopatía periférica, tiene como finalidad controlar la sintomatología además de prevenir la progresión de la isquemia y la producción de accidentes tromboembólicos; el tratamiento farmacológico incluye medicamentos antiagregantes plaquetarios o vasodilatadores o ambos⁵.

Pentoxifilina, naftidrofurilo y buflomedilo son algunos de los fármacos usados en el tratamiento de la claudicación intermitente cuyo beneficio es limitado². CI mejora, entre un 20% y un 40%, la máxima distancia caminada por estos pacientes, en relación al placebo⁶.

Los resultados de mortalidad, efectos cardiovasculares y sangrado fueron similares para CI y placebo⁷. No hay estudios que comparen CI con naftidrofurilo, ni con buflomedilo.

En definitiva, CI aporta un efecto sintomático moderado en el tratamiento de la claudicación intermitente, no mejorando los limitados resultados que se obtienen con otros fármacos ni evitando adoptar medidas preventivas del riesgo cardiovascular.

CONCLUSIONES

1. Cilostazol es un inhibidor reversible de la fosfodiesterasa III, con actividad antiagregante y vasodilatadora.
2. Frente a pentoxifilina no se puede afirmar que sea mejor que ésta en la distancia máxima caminada, ya que los resultados no son concluyentes.
3. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca y posee un elevado potencial de interacciones, lo que dificulta su manejo.
4. El CI no supone una mejora en el tratamiento de los síntomas de la claudicación intermitente.

Presentaciones:	Pletal ® 100 mg 56 comprimidos (34,97 €), Ekistol ® 100 mg 56 comprimidos (34,97 €)
Grupo terapéutico:	B01AC. Antiagregantes plaquetarios (excl. heparina).
Condiciones de dispensación:	Receta médica. Aportación normal.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA COMPARATIVO

Principio Activo

CILOSTAZOL	1,25 €
BUFLOMEDILO	0,40 €
PENTOXIFILINA	0,41 €
NAFTIDROFURILO	0,65 €

Fuente: Nomenclator Digitalis agosto 2010.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Pletal®. Agencia Española del Medicamento. Disponible en :https://sinaem4.agedmed.es/consaem/. Consultado junio 2010.
2. Robless P, Mikhailidis DP, Stansby GP. Cilostazol para pacientes con enfermedad arterial periférica (Revisión Cochrane traducida). En la Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
3. Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. Am J Med 2000; 109(7): 523-30.
4. Public Assessment Report. Mutual recognition procedure. Pletal. Scientific discussion: Medicines and healthcare products regulatory agency (UK); 2007 disponible en: (http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pla/documents/websiteresources/con020797.pdf).
5. Cilostazol. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Vol 33, N.º 2/2009:55-56.
6. Nuevos medicamentos comercializados en España. Cilostazol. Panorama Actual Med 2009; 33(323): 375-380.
7. Hiatt WM, Money SR, Brass EP. Long-term safety of cilostazol in patients with peripheral artery disease: The CASTLE study (Cilostazol: a study in long-term effects). J Vasc Surg 2008; 47: 330-336.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Marín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Fernández Agüero L, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E, Alonso Moreno FJ, Martínez García R.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital Nacional de Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. C/Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/27.43.90 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2416

D.L.: GU-142-2000