

## CILOSTAZOL

**ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS:** Ekistol®, Pletal®

100 mg/56 comprimidos (34,97 €)

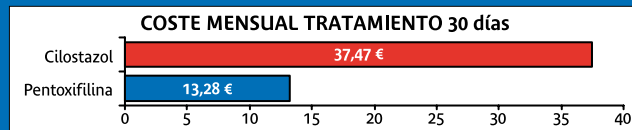
**GRUPO TERAPÉUTICO:** Código ATC: B01AC Antiagregantes plaquetarios excl. heparina

**CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y CONSERVACIÓN:**

Receta médica. Caducidad inferior a 3 años.

**FECHA DE LA REVISIÓN:** Mayo 2010

**COSTES COMPARATIVOS:**



Fuente: BOT. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en: <http://www.portalfarma.com> (acceso 21/4/2010). Coste según dosis de 400 mg/8 h de pentoxifilina y 100mg/12 h de cilostazol.

**Cómo citar este boletín:** Comité Editorial de las Áreas 1, 2, 3, 7 y 9 de Atención Primaria. Servicio Madrileño de Salud. Cilostazol. Notas Farmacoter. 2010;17(5):11-12.

### INTRODUCCIÓN

Cilostazol (CLZ) es un fármaco autorizado recientemente en nuestro país por el sistema de reconocimiento mutuo entre estados de la Unión Europea. En Japón se ha utilizado desde hace más de veinte años y está aprobado por la FDA desde 1999.

Está indicado para el tratamiento sintomático de la claudicación intermitente (CI). La **claudicación intermitente** es la manifestación clínica más común de la arteriopatía periférica, cuya causa más frecuente es la arterioesclerosis. Por tanto, su **tratamiento** se basa en la **modificación de los factores de riesgo**, sobre todo el **abandono del hábito tabáquico**, un programa estructurado de **ejercicios** y tratamiento con **antiagregantes plaquetarios** tipo aspirina a dosis bajas para reducir el riesgo de eventos cerebrovasculares y coronarios<sup>(1,2)</sup>.

### INDICACIÓN<sup>(3)</sup>

Ha sido autorizado para mejorar la distancia máxima y la distancia libre de dolor que pueden caminar pacientes con claudicación intermitente, que no padecen dolor en estado de reposo y que no presentan indicios de necrosis tisular periférica (estadio II de la clasificación de Fontaine).

### POSOLOGÍA y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>(3)</sup>

La dosis recomendada es de 100 mg dos veces al día, **separándolo de las comidas** 30 minutos antes o dos horas después del desayuno y de la cena.

No requiere ajuste de dosis en ancianos, pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, ni en pacientes con enfermedad hepática leve.

### MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA<sup>(3)</sup>

CLZ es un inhibidor de la fosfodiesterasa III cuyo principal efecto es la vasodilatación y la antiagregación plaquetaria, a diferencia de pentoxifilina, buflomedilo o naftidrofurilo que no poseen este último efecto.

La administración del fármaco con las comidas aumenta las concentraciones plasmáticas lo que puede asociarse a un incremento de los efectos adversos. Se metaboliza en el hígado a través del citocromo P450, eliminándose un 74% en orina y el resto en heces. Se une a proteínas en un elevado porcentaje (95-98%), lo que

### LUGAR EN LA TERAPÉUTICA:

**No aporta ventajas** 

- Cilostazol es un inhibidor de la fosfodiesterasa III autorizado para el tratamiento sintomático de la claudicación intermitente (estadio II – Fontaine).
- Ha demostrado ser más eficaz que placebo en la distancia máxima que recorre un paciente y en la distancia máxima sin dolor. Los resultados de los estudios realizados con pentoxifilina no son concluyentes, por lo que no se puede afirmar que sea mejor que ésta.
- Las reacciones adversas más frecuentes como cefalea, diarrea y disminución de la consistencia de las heces son de intensidad leve o moderada, pero también pueden aparecer efectos adversos importantes como arritmias y hemorragias. Presenta numerosas interacciones con otros fármacos, lo que va a dificultar el manejo del tratamiento de estos pacientes, en general polimedicados.
- La modesta eficacia terapéutica demostrada no justifica los riesgos ni las interacciones potenciales derivadas de su uso, por lo que no supone una mejoría en el tratamiento de los síntomas de la claudicación intermitente.

- |   |   |                    |   |                                   |
|---|---|--------------------|---|-----------------------------------|
|  |  | Mejora relevante   |  | Utilidad en situaciones concretas |
|  |  | No aporta ventajas |  | Información insuficiente          |

unido a su extensa metabolización hepática aumenta la posibilidad de interacciones farmacocinéticas.

### EFICACIA

El efecto beneficioso se observa después de 4 a 12 semanas de tratamiento y desaparece al dejar de tomar el fármaco<sup>(4)</sup>. Se recomienda considerar otras opciones terapéuticas si el tratamiento con cilostazol no es efectivo después de seis meses<sup>(3)</sup>.

#### Estudios frente a placebo

Se han realizado 9 estudios controlados con placebo<sup>(3)</sup>, sin embargo sólo se han publicado 7 de ellos. La variable principal era la distancia de claudicación absoluta (DCA o distancia máxima recorrida) y la distancia de claudicación inicial (DCI o distancia recorrida sin dolor).

Una revisión Cochrane<sup>(5)</sup>, donde se incluyeron estos 7 EC con más de 1500 pacientes, encontró que la diferencia de medias ponderada para la distancia de claudicación mejoró después del tratamiento con CLZ a dosis de 100 mg 2 veces al día en 31 m (IC del 95%: 21 a 41 m) en comparación con el placebo. Respecto a la DCA los valores fueron de 50 m (IC del 95%: 24 a 75 m). Se excluyeron de los estudios a los pacientes con dolor isquémico en reposo, trombosis venosa profunda, hipertensión, obesidad mórbida, neoplasia, cardiopatía isquémica sintomática, trastornos hemorrágicos y embarazo, así como a los pacientes que recibieron agentes antiplaquetarios, anticoagulantes o antiinflamatorios.

#### Estudios frente a pentoxifilina

Se ha encontrado publicado un estudio<sup>(6)</sup> donde se utilizaba como comparador activo pentoxifilina. En este estudio multicéntrico y doble ciego un total de 698 pacientes eran aleatorizados durante 24 semanas a recibir CLZ, pentoxifilina o placebo, siendo la variable principal la DCA y utilizándose como variables secundarias la DCI y escalas de calidad de vida. Se encontró una diferencia esta-

dísticamente significativa de CLZ respecto a pentoxifilina y placebo, no así entre pentoxifilina y placebo. A las 24 semanas la mejoría media en la distancia máxima recorrida, respecto a la situación basal, fue de 107 m con CLZ, frente a los 64 m con pentoxifilina y 65 m en el grupo de placebo. En lo referente a la DCI los valores fueron 94 m, 74 m y 57 m respectivamente. Es decir, CLZ aumentó la distancia máxima recorrida respecto a pentoxifilina en 43 metros y la distancia sin dolor en 20 metros. No se hallaron diferencias en las medidas de las escalas de calidad de vida.

En el documento de autorización de reconocimiento mutuo<sup>(7)</sup> figuran tres estudios que comparan pentoxifilina y CLZ: el comentado previamente, un segundo estudio que no está diseñado para encontrar diferencias entre CLZ y pentoxifilina, y un estudio en fase IV (PACE). En los dos últimos no se hallaron diferencias significativas entre las tres ramas de tratamiento (pentoxifilina, CLZ o placebo).

## SEGURIDAD

Un análisis conjunto de los ensayos controlados con placebo mostró una tasa de mortalidad por 100 pacientes y año de 1,90 para placebo, 1,58 para CLZ 50 mg/12 h, 2,63 para la dosis de 100 mg/12 h (pauta recomendada) y 6,30 para la de 150 mg/12 h. Estos datos indicarían un aumento de la mortalidad con CLZ dependiente de la dosis, aunque las diferencias no eran estadísticamente significativas<sup>(8)</sup>.

En una revisión Cochrane<sup>(5)</sup> se concluye que la morbilidad cardiovascular y la mortalidad por todas las causas fue similar en los grupos de CLZ (50 mg/12 h y 100 mg/12 h) y placebo.

Dado que el uso a largo plazo de inhibidores de la fosfodiesterasa III (ej.: milrinona) se había relacionado con un aumento de la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca, en el momento de la autorización de CLZ la FDA solicitó la realización de un estudio de seguridad a largo plazo para evaluar su efecto sobre la mortalidad<sup>(8)</sup>. Con este objetivo se llevó a cabo el estudio CASTLE<sup>(9)</sup>, en fase IV, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 3 años de duración, en el que se incluyeron 1.435 pacientes con CI y sin insuficiencia cardíaca. No se encontraron diferencias entre CLZ y placebo en la mortalidad por cualquier causa, mortalidad cardiovascular y frecuencia de hemorragias, incluso cuando se asociaba a otros antiagregantes/anticoagulantes. El estudio posee algunas limitaciones que hacen que los resultados no sean concluyentes. La tasa de abandonos fue muy elevada (> 60%) y el número de muertes inferior a las previstas, por lo que el estudio no tiene suficiente potencia estadística para demostrar diferencias de mortalidad entre los grupos, siendo éste su principal objetivo.

## Efectos adversos<sup>(3,5,7)</sup>

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (> 10%) en los EC fueron **cefalea (30%)**, **diarrea y disminución de la consistencia de las heces (> 15%)**. Estas reacciones junto con las palpitations eran la principal causa de abandono del tratamiento. También aparecieron con frecuencia (1-10%) equimosis, edema,

vértigo, palpitations, taquicardia, arritmia, extrasístoles ventriculares, angina de pecho, rinofaringitis, náuseas, vómitos, dispepsia, flatulencia, dolor abdominal, erupción, prurito, dolor torácico y astenia.

Se observó un aumento de la incidencia de palpitations y edemas periféricos al administrarlos con otros vasodilatadores que provocan taquicardia refleja, como los antagonistas del calcio derivados de dihidropiridina (nifedipino, amlodipino...).

El riesgo de hemorragia intraocular puede ser mayor en pacientes con diabetes.

## Interacciones<sup>(3)</sup>

CLZ es principalmente metabolizado por el CYP3A4 y CYP2C19, por lo que debe tenerse en cuenta la administración concomitante de inhibidores e inductores de estos isoenzimas.

**Inhibidores** como algunos macrólidos, antifúngicos azólicos, inhibidores de la proteasa, diltiazem o IBP aumentan su actividad farmacológica y por tanto la aparición de efectos indeseables.

El efecto de los **inductores** (carbamazepina, fenitoína, rifampicina e hipérico) puede disminuir teóricamente el efecto antiagregante de CLZ y debe ser monitorizado si se administran conjuntamente. En los estudios, fumar redujo en un 18% las concentraciones plasmáticas de CLZ.

Se recomienda precaución en la administración concomitante con simvastatina.

Se recomienda vigilar periódicamente a los pacientes que reciban tratamiento concomitante con otros **anticoagulantes o antiagregantes** por el mayor riesgo de hemorragia.

## Contraindicaciones y Precauciones<sup>(3)</sup>

Está **contraindicado** en insuficiencia cardíaca congestiva; insuficiencia hepática moderada o grave; insuficiencia renal grave; pacientes con predisposición conocida a presentar hemorragias (úlceras pépticas activas, hemorragia cerebral, retinopatía diabética proliferativa, HTA mal controlada); pacientes con antecedentes de taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o ectopia ventricular multifocal; pacientes con prolongación del intervalo QTc y en embarazo.

Debe utilizarse con **precaución** en pacientes con ectopia auricular o ventricular y fibrilación o flutter auricular y cuando se utilice con cualquier fármaco hipotensor por el efecto aditivo con una taquicardia refleja.

Debido a su efecto antiagregante, si un paciente va a someterse a una intervención quirúrgica programada (incluyendo extracción dentaria) y el efecto antiagregante no es necesario, se debe discontinuar 5 días antes de la intervención el tratamiento con CLZ.

Se debe **advertir** a los pacientes que informen ante cualquier episodio de hemorragia o aparición de hematomas, así como de cualquier signo de inicio de discrasia sanguínea como fiebre y dolor de garganta.

No se recomienda su uso durante la lactancia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Arain F, Cooper L. Peripheral Arterial Disease: Diagnosis and Management. Mayo Clin Proc. 2008;83(8):944-50.
2. SIGN 89:Diagnosis and Management of Peripheral Arterial Disease. Octubre 2006. Actualizada a 2009. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/89/index.html> [Consultado: 26/04/2010]
3. Ficha técnica de cilostazol (Ekistol®, Pletal®). 2009. [consultado 23/04/2010]. Disponible en: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
4. Dawson D, Emaioribus C, Hagino R, Light J, Bradley D, Britt K et al. The effect of withdrawal of drugs treating intermittent claudication. Am J Surg. 1999;178:141-46.
5. 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 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
6. Dawson D, Cutler B, Hiatt W, Hobson R, Martin J, Bortey E et al. A comparison of Cilostazol and Pentoxifylline for Treating Intermittent Claudication. Am J Med. 2000;109:523-30.
7. Public Assessment Report. Mutual Recognition Procedure. Pletal. Scientific discussion: Medicines and Healthcare Regulatory Agency (UK);2007.[Consultado 31/05/2010]. Disponible en: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-a/documents/webresources/con020797.pdf>
8. Prescrire Rédaction. Cilostazol (Pletal®). Claudication intermittente: Trop peu d'efficacité, trop de risques. Rev Prescrire. 2008;28(302):886-90.
9. Hiatt WR, 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;47:330-6.

**COMITÉ EDITORIAL:** Abad A, Almodóvar M<sup>3</sup>J, Alonso MA, Álvarez J, Arroyo J, Aylón R, Izquierdo JM, Greciano V, Mateo C, Medina B, Morera T, Pardo S, Saiz LC, Sevillano M<sup>3</sup>L, Siguín R.

**EDITA:** Servicio Madrileño de Salud. Gerencias de Atención Primaria, Áreas 1, 2, 3, 7 y 9.

**ISSN:** 1575-5487 – Depósito Legal: M.16.281-1999

**CORRESPONDENCIA:** Servicio de Farmacia de la Gerencia de Atención Primaria, Área 7. C/ Espronceda 24, 28803 Madrid. Tfno 91 335 25 69. [farmac.gapm07@salud.madrid.org](mailto:farmac.gapm07@salud.madrid.org)

**DISPONIBLE EN:** Internet (<http://www.madrid.org>; <http://www.isdbweb.org/members/index0>) y en la Intranet de la Consejería de Sanidad y Consumo (<http://saluda.salud.madrid.org>)

Miembro de la Sociedad Internacional de Boletines de Fármacos:

