

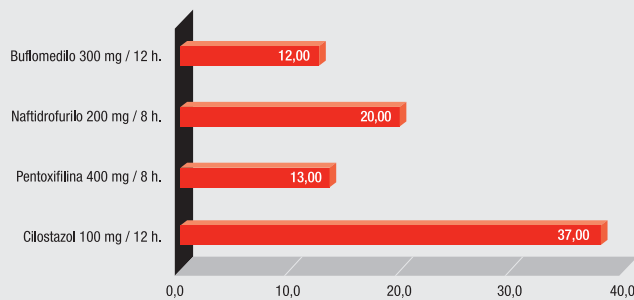
04/2010

Cilostazol[▲] (Ekistol[®], Pletal[®])

Demasiados riesgos

[-]	0	1	2	3	4	[+]
	NO VALORABLE, INFORMACIÓN INSUFICIENTE	NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO	SÓLO APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS	MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA	IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA	

Coste (€) / Tratamiento mes



- El cilostazol es un antiagregante indicado en pacientes con claudicación intermitente para aumentar la distancia caminada.
- No ha demostrado ser más eficaz que pentoxifilina en el incremento de la distancia máxima caminada.
- En los ensayos, la incidencia y los abandonos por efectos adversos fueron elevados. Los más frecuentes son cefalea y diarrea. A nivel cardiovascular son frecuentes vértigo, edema, palpitaciones, taquicardia y arritmias.
- Presenta numerosas interacciones potencialmente graves con otros fármacos de uso en estos pacientes como: hipotensores, anticoagulantes, antiagregantes o inhibidores de la bomba de protones.

Indicación terapéutica¹

Está indicado para mejorar la distancia máxima y exenta de dolor que pueden caminar los pacientes con claudicación intermitente en el estadio II de la clasificación de Fontaine de enfermedad arterial periférica (sin dolor en reposo ni indicios de necrosis tisular periférica).

Mecanismo de acción y farmacocinética¹

El cilostazol es un inhibidor reversible de la fosfodiesterasa III, con actividad antiagregante plaquetaria y vasodilatadora.

Se absorbe rápidamente, se fija a proteínas plasmáticas en un 95-98% y se metaboliza principalmente por el citocromo P-450 (CYP3A4, en menor grado, CYP2C19 y CYP1A2). Su metabolismo genera dos metabolitos con actividad antiagregante. El cilostazol es eliminado predominantemente por excreción urinaria de los meta-

Demasiados riesgos y baja tolerabilidad para un modesto beneficio



bolitos. La semivida de eliminación es de 10,5 horas.

Posología y forma de administración¹

La dosis recomendada es 100 mg dos veces al día. Debe tomarse 30 minutos antes o dos horas después del desayuno y de la cena. No debe administrarse con comidas.

Eficacia clínica

Hay publicados un ensayo a largo plazo^{8,10} y seis ensayos de corta duración²⁻⁷ (12 a 24 semanas) que han evaluado la eficacia y seguridad de cilostazol en el tratamiento de la claudicación intermitente.

Los ensayos a corto plazo incluyeron pacientes de edad > 40 años, con claudicación intermitente estable de moderada a grave de al menos seis meses de duración y secundaria a arteriopatía periférica. La variable principal de eficacia fue la distancia máxima caminada en una cinta sin fin. En la mayoría de los ensayos se excluyeron los pacientes que tomaban antiagregantes, lo que no se ajusta al perfil de pacientes al que se dirige el fármaco.

Frente a placebo: Hay un metanálisis⁹ de siete ensayos clínicos que incluyó a más de 1.500 pacientes, donde se comparó frente a placebo durante un periodo máximo de

tratamiento de 24 semanas. Cilostazol a dosis de 100 mg/12 h incrementó significativamente la máxima distancia caminada respecto al nivel basal en 50 metros de media más que placebo y la distancia hasta la aparición del dolor en 31 metros. Este efecto fue menor en pacientes con diabetes que en pacientes no diabéticos¹.

Frente a pentoxifilina: En 3 ensayos a corto plazo (24 semanas); se comparó cilostazol 100 mg dos veces al día con pentoxifilina 400 mg tres veces al día y placebo en 689, 370 y 785 pacientes respectivamente^{7,8}. En el único estudio publicado⁷ se observó que el cilostazol presentó una mejoría significativa en la máxima distancia caminada de 107 m en comparación con 64 m en los pacientes que recibieron pentoxifilina y con 65 m en el grupo placebo. En los dos ensayos no publicados⁸ no hubo diferencias ni entre cilostazol y pentoxifilina ni entre ninguno de los dos con el placebo en la distancia máxima caminada. En los tres ensayos el porcentaje de abandonos del grupo de cilostazol, a pesar de la corta duración, fue mayor del 20%.

En el ensayo a largo plazo^{8,10} se incluyeron 1.435 pacientes con claudicación intermitente. La variable principal fue la mortalidad total y como variables secundarias se incluyó la morbimortalidad cardiovascular y la progresión de la enfermedad. La mediana de seguimiento fue de 18 meses. Al final del periodo de estudio, el número de muertes fue similar entre los grupos, 49 con cilostazol y 52 con placebo. No hubo tampoco diferencias en ninguna de las variables secundarias. El ensayo terminó prematuramente, debido a que el número de muertes era inferior al previsto en el protocolo del ensayo y a la alta tasa de abandonos.

Seguridad y precauciones de empleo

En el único ensayo a largo plazo se produjo un importante número de abandonos (60%) lo que produce serias dudas sobre su tolerabilidad a largo plazo^{8,10}.

Reacciones adversas¹

Muy frecuentes: cefalea (> 30%) y diarrea (> 15%).

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.

Contraindicaciones

Contraindicado en pacientes con cualquier predisposición conocida a las hemo-

rragias (p. ej., úlceras pépticas activas, hemorragia cerebral, retinopatía diabética proliferativa, hipertensión arterial mal controlada), con antecedentes de: taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o ectopia ventricular multifocal, prolongación del intervalo QTc; en insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia renal grave, insuficiencia hepática moderada o grave o hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.

Precauciones¹

Debe advertirse a los pacientes que informen sobre cualquier episodio de hemorragia o aparición de hematomas durante el tratamiento, se debe suspender el tratamiento 5 días antes de una intervención quirúrgica.

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 con cualquier otro hipotensor arterial, debido a la posibilidad de un efecto hipotensivo aditivo con una taquicardia refleja.

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

Interacciones¹

Debido al incremento del riesgo de sangrado se recomienda proceder con cautela si se administra junto con cualquier agente anticoagulante o antiagregante. En los pacientes que recibieron clopidogrel y ácido acetilsalicílico se observó un incremento notable del riesgo de sangrados⁸.

Los medicamentos que inhiben CYP3A4 (como algunos macrólidos, antifúngicos azólicos, inhibidores de proteasa, diltiazem) o CYP2C19 (como los inhibidores de la bomba de protones) aumentan la concentración y podrían incrementar los efectos adversos. En la ficha técnica se habla de una posible reducción de la dosis a 50 mg, pero no está comercializada en España.

Se recomienda precaución con fármacos que son sustratos de CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico (como cisaprida, halofantrina, pimozida, derivados ergóticos) y con simvastatina por el incremento de las concentraciones plasmáticas de los mismos.

Situaciones especiales¹

Insuficiencia renal: contraindicado si el aclaramiento de creatinina ≤ 25 ml/min. **Insuficiencia hepática:** contraindicado en in-

suficiencia hepática moderada o grave. **Niños y adolescentes:** no existen datos en esta población. **Embarazo:** contraindicado. **Lactancia:** no utilizar.

Lugar en la terapéutica

El tratamiento de la claudicación intermitente (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}. Los programas de ejercicio físico supervisado constituyen el mejor tratamiento en los pacientes con CI, al reducir el riesgo cardiovascular y mejorar los síntomas de la claudicación^{11,12}. Entre los fármacos utilizados para el tratamiento sintomático de la CI se encuentran la pentoxifilina, el naftidrofuriolo y el buflomedilo que proporcionan un beneficio muy modesto.

El cilostazol sólo se ha comparado con la pentoxifilina y, en base a los ensayos clínicos disponibles, no se ha demostrado que sea más eficaz. En el único ensayo en el que se evaluaron variables de morbimortalidad no fue mejor que el placebo y se produjo un importante porcentaje de abandonos, más del 60%.

Los pacientes con claudicación intermitente son pacientes polimedicados que presentan un alto riesgo cardiovascular. Este medicamento presenta frecuentemente efectos adversos cardiovasculares, numerosas contraindicaciones y precauciones además de interactuar con hipotensores, anticoagulantes, antiagregantes o inhibidores de la bomba de protones, fármacos todos ellos de uso muy frecuente en estos pacientes.

Por todo ello, al añadir cilostazol al tratamiento de estos pacientes incrementamos notablemente el riesgo para un modesto beneficio que sólo se ha visto a corto plazo.

Presentaciones

Ekistol® (Lacer, S.A.) Cilostazol 100 mg 56 comprimidos (34,97 €). Con receta médica.

Pletal® (Otsuka Pharmaceutical, S.A.) Cilostazol 100 mg 56 comprimidos (34,97 €) Con receta médica.

Bibliografía

Puede consultarse en el informe completo sobre cilostazol disponible en: http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/FET/default.htm



Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea

INFORMACIÓN:

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas Plaza de la Paz s/n, 4ª planta - 31002 Pamplona T 848429047 F 848429010

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS:

Iñaki Abad, M^a José Ariz, Ana Azparren, Juan Erviti, Javier Garjón, Javier Gorricho, Antonio López, Rodolfo Montoya, Mikel Moreno, Lourdes Muruzábal