

Boletín Farmacológico

Volumen 5, Número 1 / Marzo 2014

Cilostazol: ¿cuál es su lugar en la terapéutica?

Br. Carolina Amigo, Dres. Maynés López, Alejandro Goyret, Gustavo Tamosiunas

El cilostazol es un vasodilatador utilizado en el tratamiento sintomático de la claudicación intermitente, aprobado en 1999 por la FDA, y en el año 2009 por la Agencia Europea de medicamentos (EMA).

En nuestro país integra el Formulario Terapéutico de Medicamentos 2012, indicado para el tratamiento sintomático de la claudicación intermitente dolorosa. En el año 2011 se inició en Europa la reevaluación de la relación beneficio-riesgo del cilostazol a partir de notificaciones al sistema español de farmacovigilancia de sospechas de reacciones adversas cardiovasculares y hemorrágicas. Como consecuencia, en marzo de 2013, finalizada la evaluación, se establecieron restricciones y cambios en la ficha técnica por parte de las agencias reguladoras europeas.

Según la ficha técnica española, el cilostazol 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). La dosis recomendada es de 200 mg/d repartidos en dos tomas.

El cilostazol es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa III, enzima responsable de la degradación del adenosín monofosfato cíclico (AMPC). El aumento de las concentraciones del AMPC en las células musculares lisas de los vasos sanguíneos produce vasodilatación y reducción de su proliferación. En las plaquetas reduce la concentración de calcio intracelular, evitando su activación y agregación. Tiene efecto inotrópico positivo, aumenta la frecuencia cardíaca, y el flujo coronario. Además, reduce la concentración plasmática de triglicéridos y aumenta la de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), sin modificar las concentraciones de colesterol total ni de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL). El efecto sobre el perfil lipídico no tiene relevancia clínica demostrada.

Eficacia

La aprobación del cilostazol se basó en datos de 6 ensayos clínicos controlados (ECC) de corta duración (12 a 24 semanas) y un ECC de larga duración (3 años y medio), con un número de pacientes entre 81 y 698. En 5 de los ensayos se comparó cilostazol (50 mg o 100 mg dos veces al día) con placebo, el sexto utilizó como comparador activo pentoxifilina (400 mg tres veces al día). La variable principal de eficacia en estos estudios ha sido la distancia máxima caminada en una cinta sin fin. Las variables secundarias incluyeron la distancia caminada hasta la aparición del dolor, el índice de presión tobillo / brazo (IPTB) y los cambios que percibieron los pacientes en la calidad de vida o en el estado funcional. Todos los ensayos incluyeron hombres y mujeres de 40 o más años de edad con claudicación intermitente 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 antiagregantes, anticoagulantes, hemorreológicos o antiinflamatorios.

Comparado con placebo, cilostazol 100 mg dos veces al día incrementó la distancia máxima caminada respecto al valor basal (intervalo mínimo 76 m; máximo 129 m) (intervalo: mínimo -17 m y máximo 37 m) y la distancia caminada hasta la aparición del dolor (intervalos mínimos y máximos con cilostazol entre 43 y 68 m; con placebo, entre 3,5 y 23 m).

Se comparó cilostazol 100 mg dos veces al día con pentoxifilina 400 mg tres veces al día y placebo en 3 ECC a corto plazo (24 semanas) con 689, 370 y 785 pacientes respectivamente.

En el único, de estos estudios que fue publicado, se observó que cilostazol mejoró la máxima distancia caminada (107 m) en comparación con pentoxifilina (64 m) y con placebo (65 m). En los dos ensayos no publicados 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 (fase IV), hecho a solicitud de la FDA para evaluar los efectos a largo plazo sobre la mortalidad y su seguridad, 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 una elevada tasa de abandonos que pone en duda su tolerabilidad a largo plazo.

Posteriormente en 2008 se publicó un metanálisis (grupo Cochrane) de 7 ensayos clínicos aleatorizados, controlados y doble ciego, que comparaba el efecto del cilostazol frente a placebo en más de 1500 pacientes. Concluyó que cilostazol aumenta significativamente la distancia inicial de claudicación en estos pacientes en una media de 31,1 m (IC 95% 21,3-40,9) con un tratamiento de 100 mg/12 horas y en una media de 41,3 m (IC 95% 7,1-89,7) para una dosis de 50 mg/12 horas. La mejoría no resultó significativa para una dosis de 150 mg/12 horas (media 15,7 m; IC 95% -9,6-41). También demostró una mejoría significativa en la distancia máxima de claudicación en 698 pacientes en tratamiento con 100 mg/12 horas de cilostazol frente a 400 mg/8 horas de pentoxifilina (media 42,9 m; IC 95% 15,3-70,5). La mejoría en las distancias de claudicación era evidenciable a las 4ª semana de tratamiento, se mantenía a lo largo de todo el periodo de tratamiento y empeoraba tras la retirada del fármaco, lo que indica la necesidad de mantener el tratamiento a largo plazo para mantener sus efectos.

Seguridad

Dentro de las reacciones adversas registradas en la ficha técnica como muy frecuentes (incidencia $\geq 1/10$) se destacan la cefalea y las alteraciones del tránsito digestivo bajo, con diarrea y disminución de la consistencia de las heces. Dentro de las frecuentes (incidencia $\geq 1/100$ a $< 1/10$) se ubican: equimosis, cardiovasculares (palpitaciones, taquicardia, dolor torácico, arritmia, extrasístoles ventriculares) gastrointestinales (náusea y vómitos, dispepsia, flatulencia, dolor abdominal), erupción cutánea, prurito, edema (facial y periférico), vértigo, rinitis, faringitis, y astenia.

Los principales cambios en la ficha técnica a partir de la revisión de la Agencia Española de Medicamentos se realizaron en las indicaciones de uso, y contraindicaciones.

A las contraindicaciones ya existentes: hipersensibilidad conocida al cilostazol o a alguno de sus excipientes, insuficiencia renal grave, insuficiencia hepática moderada o grave, insuficiencia cardíaca congestiva, pacientes con cualquier predisposición conocida a las hemorragias (por ej., úlceras pépticas activas, hemorragia cerebral, retinopatía diabética proliferativa, hipertensión arterial mal controlada), antecedentes de taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o ectopia ventricular multifocal, prolongación del intervalo QT y embarazo; se le agregaron: angina inestable, infarto de miocardio o intervención coronaria en los últimos seis meses, antecedentes de taquiarritmia severa y uso de dos o más antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes.

Dentro de las indicaciones terapéuticas y dosificación la Agencia recomendó a los profesionales de la salud que sólo debe utilizarse para claudicación intermitente en aquellos pacientes en los que los cambios en el estilo de vida por si solos no hayan resultado efectivos. El inicio del tratamiento deberán realizarlo médicos con

experiencia en el manejo de la arteriopatía periférica, evaluando el beneficio a los tres meses y suspendiendo el tratamiento si no se observa un beneficio clínicamente relevante; reducir la dosis de cilostazol a 50 mg dos veces al día en pacientes que utilizan inhibidores potentes de CYP3A4 y 2C19.

La incorporación de esta nueva información a la ficha técnica y el prospecto está pendiente de la correspondiente decisión de la Comisión de la Unión Europea.

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. Los programas de ejercicio físico supervisado constituyen el mejor tratamiento en los pacientes con CI, al reducir el riesgo cardiovascular y mejorar los síntomas.

Entre los fármacos utilizados para el tratamiento sintomático, además de cilostazol, se encuentran pentoxifilina, naftidrofurilo y buflomedilo (recientemente retirado del mercado) que proporcionan un beneficio sintomático muy modesto. Cilostazol como “novedad terapéutica” sólo se ha estudiado contra placebo y comparado con pentoxifilina y, en base a la evidencia actualmente disponible, solo ha mostrado una leve eficacia sintomática, de escasa relevancia clínica. 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 habitualmente polimedicados y con alto riesgo cardiovascular. Este medicamento presenta frecuentes efectos adversos cardiovasculares, numerosas contraindicaciones y precauciones además de interacciones con antihipertensivos, anticoagulantes, antiagregantes e inhibidores de la bomba de protones, todos ellos de uso muy frecuente.

El comité de evaluación de medicamentos de Euskadi y Navarra califico a este fármaco como “No supone un avance terapéutico” y finalizo su informe exponiendo que el cilostazol supone “Importantes riesgos y baja tolerabilidad para un modesto beneficio”.

En ningún trabajo se demostró efectos sobre variables duras como mortalidad o evolución de la arteriopatía, siendo su beneficio clínico poco relevante y es un medicamento con problemas de seguridad importante, por lo que su relación riesgo beneficio es desfavorable.

Bibliografía:

- Ficha técnica FDA disponible en:
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/020863s021lbl.pdf
- Ficha técnica EMA disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/Referrals_document/Cilostazol_31/WC500148973.pdf
- Informe de evaluación de nuevos medicamentos de AEMPS 2011 disponible en:
http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_09-2011.pdf
- Informe de evaluación de nuevos medicamentos de AEMPS 2013 disponible en:
http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH_FV_14-2013-cilostazol.pdf
- Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Euskadi disponible en:
http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-ckdrog02/es/contenidos/informacion/publicaciones_informes_estudio/es_pub/r01hRedirectCont/contenidos/informacion/cevime_nuevo_medicamento/es_nme/adjuntos/cilostazol_informe.pdf
- Fiche de evaluación terapéutica Bit.Navarra, año 2010 Vol. N°4 disponible en:
http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesional es/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/FET/listado.htm
- Beebe HG, Dawson DL, Cutler BS, Herd JA, Strandness DE, Bortey EB, et al. A new pharmacological treatment for intermittent claudication: results of a randomized, multicenter trial. Arch Intern Med. 1999 Sep 27;159(17):2041-50
- Dawson DL, Cutler BS, Meissner MH, Strandness DE. Cilostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication: results from a multicenter, randomized, prospective, double-blind trial. Circulation. 1998 Aug 18;98(7):678-86.

- Money SR, Herd JA, Isaacsohn JL, Davidson M, Cutler B, Heckman J, et al. Effect of cilostazol on walking distances in patients with intermittent claudication caused by peripheral vascular disease. *J Vasc Surg.* 1998 Feb;27(2):267-74
- Strandness DE, Dalman RL, Panian S, Rendell MS, Comp PC, Zhang P, et al. Effect of cilostazol in patients with intermittent claudication: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Vasc Endovascular Surg.* 2002 MarApr;36(2):83-91.
- Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, Hobson RW, Martin JD, Bortey EB, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med.* 2000 Nov;109(7):523-30.
- 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.)
- 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 Feb;47(2):330-336