



INFORME TÉCNICO DE EVALUACIÓN DE CILOSTAZOL **COMISIÓN FARMACIA Y TERAPÉUTICA**

1. IDENTIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS Y AUTOR/ES DEL INFORME

Fármaco: Cilostazol

Autores: Informe elaborado por Nuria Vives y Eva Martínez

Revisor: Julia Gonzalez.

Tipo de informe: Original.

Conflicto intereses: Ninguno.

DATOS DE SOLICITUD

Fecha de solicitud: 12/08/2009

La inclusión de cilostazol ha sido solicitada por la Dra. XXX del Servicio de Cirugía Vascular del Hospital Sant Jaume de Calella. Solicita su inclusión en la guía farmacoterapéutica externa (GPE) y para la Guía Farmacoterapéutica Interna (GFT) para el tratamiento de la claudicación intermitente.

Justificación y motivo de la solicitud:

El tratamiento con cilostazol está indicado como primera elección para todos los pacientes afectados de claudicación intermitente estable, excluyendo los pacientes afectados de insuficiencia cardíaca y intolerancia que se tratan con pentoxifilina, como tratamiento alternativo. El cilostazol alarga el perímetro de marcha respecto a la pentoxifilina y mejora la calidad de vida del paciente.

No se puede retirar ningún medicamento de la guía, ya que cilostazol está contraindicado en insuficiencia cardíaca, por lo que debería coexistir con pentoxifilina.

2. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO

Nombre comercial	PLETAL - EKISTOL	
Nombre genérico	Cilostazol	
Grupo farmacoterapéutico/ Codigo ATC	Agentes antitrombóticos, inhibidores de la agregación plaquetaria excl. heparina B01AC	
Laboratorio	Otsuka Pharmaceutical - Lacer	
Presentación	Comp 100mg	
Vía administración	Oral	
Condiciones de dispensación	Con receta médica	
	Presentación	Coste / unidad
PVL + 4% IVA	Comp 100mg 56 comp	0,416€
PVP		0,624€
Fecha de comercialización	Abril y Junio del 2009	

3. ÁREA FARMACOLÓGICA

3.1. Mecanismo de acción

El mecanismo del cilostazol no es totalmente conocido. El fármaco y algunos de sus metabolitos son inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa III, enzima responsable de la degradación del AMP-cíclico. Al aumentar las concentraciones del AMPc en las plaquetas y en los vasos sanguíneos, se produce una inhibición de la agregación de las plaquetas así como una vasodilatación y una reducción de la

proliferación vascular. Por otra parte, la inhibición de la fosfodiesterasa de las células musculares lisas de los vasos ocasiona una vasodilatación.

3.2. Indicaciones aprobadas

Cilostazol 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.

3.3. Posología y forma de administración

La dosis recomendada de cilostazol es 100mg dos veces al día.
Cilostazol debe tomarse 30 minutos antes o dos horas después del desayuno y de la cena.

El tratamiento durante 16 a 24 semanas puede resultar en una mejora significativa de la distancia a caminar. Si no es efectivo después de 6 meses de tratamiento el médico debe considerar otras opciones terapéuticas.

Dosificación en situaciones especiales	
Función renal	No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con un ClCr > 25 ml/min Cilostazol está contraindicado en pacientes con un aclaramiento de creatinina ≤ 25 ml/min
Función hepática	Enfermedad hepática leve: no se requiere ajuste de la dosis Insuficiencia hepática moderada o grave: contraindicado
Geriatría	No hay recomendaciones específicas de dosificación en personas mayores
Pediatría	Seguridad y eficacia en niños no establecidas
Embarazo	Contraindicado
Lactancia	Contraindicado

3.4. Farmacocinética

Absorción: Se absorbe rápidamente por vía oral alcanzando la $C_{m\acute{a}x}$ a las 3-4 horas de su administración.

Distribución: El cilostazol se fija en un 95-98% a proteínas.

Metabolismo: Los isoenzimas primarios que intervienen en su metabolismo son citocromo P-450 CYP3A4, en menor grado, CYP2C19 y en grado aún menor CYP1A2. Hay dos metabolitos importantes, uno anhidro y uno 4'-trans-hidroxilado, que poseen vidas medias aparentes similares. El metabolito anhidro es de 4 a 7 veces más activo como antiagregante plaquetario que el compuesto matriz, presentando el metabolito 4'-trans-hidroxilado sólo una quinta parte de tal actividad.

Eliminación: La vida media aparente de eliminación del cilostazol es de 10,5 horas. El cilostazol es eliminado predominantemente por el metabolismo y la eliminación urinaria (74%) subsiguiente de metabolitos. El resto es eliminado con las heces.

4. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

4.1. Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

En una búsqueda realizada en MEDLINE se encontraron seis ensayos controlados aleatorios doble ciego que incluyeron una comparación entre 100mg de cilostazol versus placebo (Hiatt 2008; Strandness 2002; Dawson 2000; Beebe 1999; Dawson 1998; Money 1998). Sólo un estudio comparó cilostazol con 400mg de pentoxifilina (Dawson 2000). Además se encontró otro estudio sobre el efecto de la retirada de cilostazol y pentoxifilina en pacientes que habían estado tratados durante 24 semanas (Dawson 1999). En estos estudios participaron más de 1500 pacientes con claudicación intermitente (CI) estable, la duración máxima del tratamiento fueron 24 semanas. Los criterios de inclusión fueron:

- Hombres y mujeres > 40 años de edad
- Claudicación estable de al menos seis meses de duración, sin evolución significativa los tres meses anteriores

4.1.1. Los resultados de estos estudios se recogen en una revisión Cochrane

Robless P, Mikhailidis DP, Stansby GP. **Cilostazol para pacientes con enfermedad arterial periférica. (Revisión Cochrane traducida)**. En la Biblioteca Cochrane Plus, 2007; Número 4. Oxford: Update Software (<http://www.update-software.com>). Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley &

Objetivo:

Determinar el efecto del cilostazol sobre la distancia de marcha y sobre la mortalidad vascular y los eventos cardiovasculares en los pacientes con una claudicación intermitente estable.

La variable de evaluación principal en la mayoría de estos estudios fue la distancia de claudicación absoluta (DCA; también conocida como la máxima distancia de caminata). La variable secundaria fue la distancia de claudicación inicial (DCI) definida como la distancia caminada hasta la aparición del dolor. Se utilizaron pruebas en pasarela rodante para evaluar la DCA y la DCI.

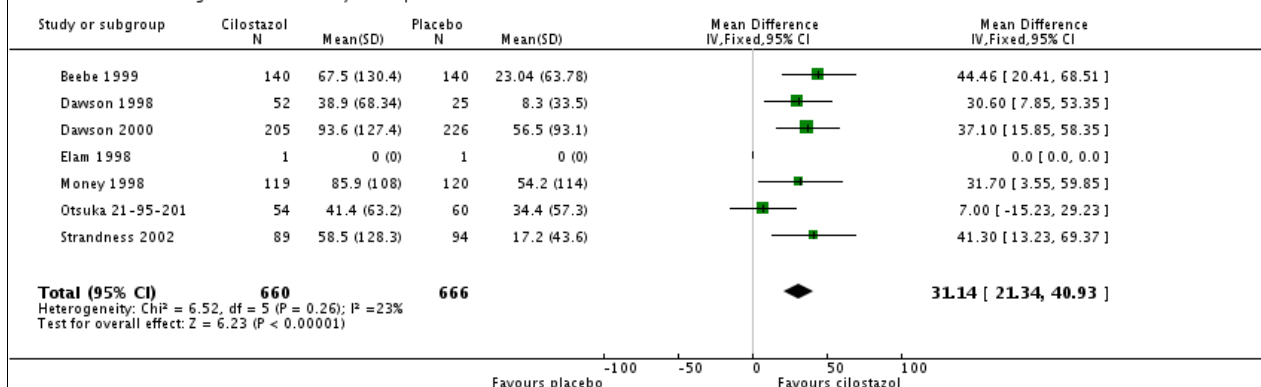
Resultados:

Distancia de caminata inicial (DCI)

DCI: Cilostazol 100mg dos veces al día versus placebo

Al utilizar escalas continuas de medición para evaluar los efectos del tratamiento, los datos se analizaron de forma continua, es decir, DMP (Diferencia de medias ponderadas). La DMP para la DCI favoreció el tratamiento con cilostazol (DMP 31,1m; el intervalo de confianza del 95% (IC) 21,3 a 40,9m) en comparación con placebo.

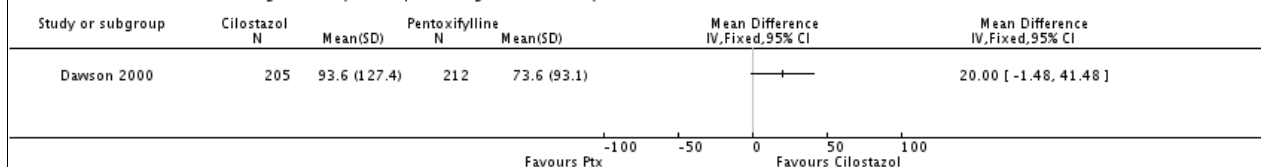
Review: Cilostazol for peripheral arterial disease
Comparison: 1 Initial claudication distance
Outcome: 1 ICD 100 mg cilostazol twice daily versus placebo



DCI: Cilostazol 100mg dos veces diarias versus pentoxifilina 400mg tres veces al día

Un ensayo comparó cilostazol 100mg dos veces por día versus pentoxifilina 400mg tres veces al día y placebo en 698 pacientes (Dawson 2000). Los pacientes que recibieron cilostazol 100mg dos veces al día presentaron una mejoría media en la DCI al inicio de 94m en comparación con 73,6m en los pacientes que recibieron pentoxifilina 400mg tres veces por día (DMP 20,0m; IC del 95%: -1,5 a 41,5).

Review: Cilostazol for peripheral arterial disease
Comparison: 1 Initial claudication distance
Outcome: 4 ICD cilostazol 100 mg twice daily versus ptx 400 mg three times daily



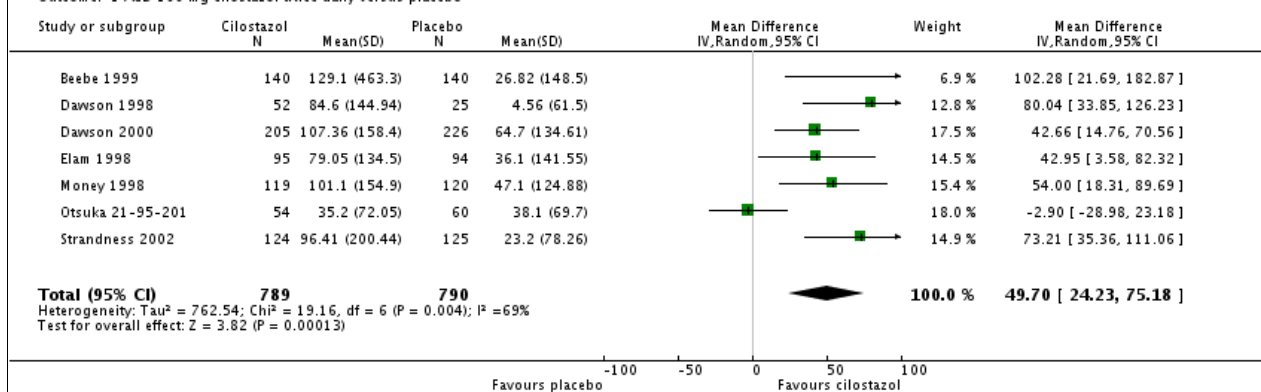
Distancia de caminata absoluta (DCA)

DCA: Cilostazol 100mg dos veces al día versus placebo

La DMP para la DCA favoreció el tratamiento con cilostazol (DMP 49,7m; IC del 95%: 24,2 a 75,2m) en

comparación con placebo.

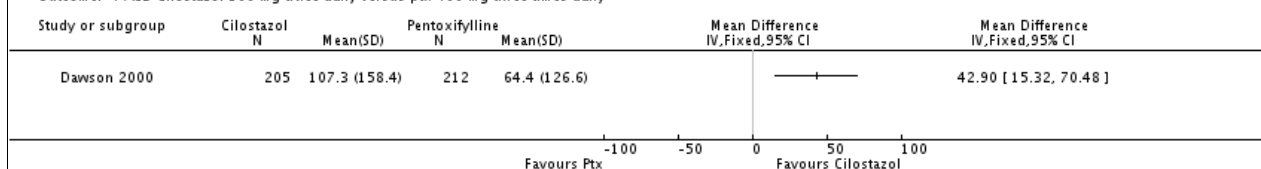
Review: Cilostazol for peripheral arterial disease
 Comparison: 2 Absolute claudication distance
 Outcome: 1 ACD 100 mg cilostazol twice daily versus placebo



DCA: Cilostazol 100mg dos veces diarias versus pentoxifilina 400mg tres veces al día

Los pacientes que recibieron cilostazol 100mg dos veces por día presentaron una media de mejoría en la DCA inicial de 107m en comparación con 64,4m en los pacientes que recibieron pentoxifilina 400mg tres veces por día (DMP 42,9M; IC del 95%: 15,3m a 70,5m).

Review: Cilostazol for peripheral arterial disease
 Comparison: 2 Absolute claudication distance
 Outcome: 4 ACD Cilostazol 100 mg twice daily versus ptx 400 mg three times daily



Estas diferencias en la DCI y la DCA mostraron una mejoría significativa para el grupo tratado con cilostazol sobre los pacientes que recibieron pentoxifilina, en cambio la mejora en pacientes que recibieron pentoxifilina no fue diferente de los pacientes que recibieron placebo.

Table 3. Treadmill Test Results by Intention-to-Treat Analysis

Week	Cilostazol			Pentoxifylline			Placebo			P Value* for Intergroup Comparisons		
	n	Distance	Change from Baseline	n	Distance	Change from Baseline	n	Distance	Change from Baseline	Cilostazol vs. Pentoxifylline	Pentoxifylline vs. Placebo	Cilostazol vs. Pentoxifylline
Maximal walking distance in meters (mean ± SD)												
0	227	241 ± 123	—	232	238 ± 119	—	239	234 ± 119	—	—	—	—
4	203	278 ± 149	36 ± 82	209	267 ± 144	23 ± 75	225	258 ± 139	23 ± 72	0.02	0.96	0.02
8	204	305 ± 16	62 ± 98	211	281 ± 156	38 ± 89	226	273 ± 154	38 ± 90	0.008	0.41	0.001
24	205	350 ± 209	107 ± 158	212	308 ± 183	64 ± 127	226	300 ± 180	65 ± 135	0.0005	0.82	0.0002
Pain-free walking distance in meters (mean ± SD)												
0	227	124 ± 81	—	232	126 ± 79	—	239	122 ± 69	—	—	—	—
4	203	154 ± 99	30 ± 62	209	159 ± 110	30 ± 79	225	143 ± 86	20 ± 57	0.03	0.10	0.55
8	204	179 ± 122	55 ± 83	211	172 ± 115	44 ± 85	226	159 ± 101	36 ± 70	0.001	0.31	0.02
24	205	218 ± 149	94 ± 127	212	202 ± 139	74 ± 106	226	180 ± 115	57 ± 93	0.0001	0.07	0.02

* Analysis of covariance of change from baseline based on log transformed data.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que el porcentaje de abandonos fue de un 16% en el grupo de cilostazol y de un 19% en el grupo de pentoxifilina, lo que puede condicionar el significado de estos resultados.

Aunque las diferencias fueron estadísticamente significativas, no se consiguieron datos sobre la posible reducción de eventos adversos cardiovasculares con el cilostazol. Los pacientes tratados con este fármaco hicieron de media y comparado con placebo, una distancia de caminata sin dolor de 31,14 metros y una distancia máxima de caminata de 49,7 metros.

4.1.2. Guías de práctica clínica

Sobel M, Verhaeghe R, American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Antithrombotic Therapy for Peripheral Artery Occlusive Disease*. CHEST 2008;133;815S-843S.

Recomendaciones:

Los síntomas, la distancia de marcha y la calidad de vida pueden mejorar mediante la modificación de factores de riesgo, el abandono del hábito de fumar y un programa de ejercicios bien estructurado, esto se considera la terapia de elección y alarga la distancia de la marcha en un 150%. Fármacos para disminuir los síntomas de la claudicación intermitente (CI) deben ser considerados de segunda elección.

- En los pacientes con claudicación intermitente de moderada a severa que no responden a ejercicio y no son candidatos a cirugía o intervención basada en catéter, se recomienda tratamiento con cilostazol (Grado recomendación 1A).
- En pacientes con claudicación intermitente menos discapacitante (leve) no se recomienda el uso de cilostazol (Grado recomendación 2A).
- Uso antiagregantes en pacientes con síntomas recomendado sobre no usar antiagregantes (Grado de recomendación 1A).
- La terapia antiplaquetaria con ácido acetil-salicílico o clopidogrel debe continuar en los pacientes tratados con cilostazol.
- Respecto a pentoxifilina, los resultados de los ensayos clínicos comparativos con placebo son controvertidos, algunos concluyen que la pentoxifilina es más efectiva que placebo, otros no presentan beneficio. La evidencia no es suficiente para sugerir un papel importante de pentoxifilina en pacientes con PAD (arteriopatía periférica) por lo que el uso de pentoxifilina no está recomendado (Grado recomendación 2B).
- No se recomienda el uso de anticoagulantes para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con claudicación intermitente (Grado de recomendación 1A).

Respecto a buflomedilo, se han encontrado dos estudios comparativos con placebo, con un total de 127 pacientes. Los resultados muestran una mejoría moderada en pacientes tratados con buflomedilo. Esta mejora fue estadísticamente significativa en ambos ensayos (DMP 75,1m, IC del 95%: 20,6m a 129,6m; DMP 80,6m, IC del 95%: 3,0m a 158,2m).

Sin embargo, existe poca evidencia para evaluar la eficacia del buflomedilo para el tratamiento de la claudicación intermitente. Los ensayos muestran unos resultados moderadamente positivos.

5. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

5.1. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentemente referidas en ensayos clínicos fueron cefalea (>30%), diarrea y heces anormales (>15%). Estas reacciones fueron habitualmente de intensidad leve a moderada, siendo a veces aliviadas mediante una reducción de la dosis.

En la siguiente tabla se incluyen las reacciones adversas recogidas en estudios clínicos y en el periodo post-comercialización.

Clasificación órganos del sistema	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Equimosis	Anemia, hemorragia (ocular, gastrointestinal, inespecífica), epistaxis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Edema (periférico, facial)	Hiperglicemia, diabetes mellitus
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, vértigo	Insomnio, sueños anormales, ansiedad
Trastornos cardíacos	Palpitación, taquicardia, angina de pecho, arritmia, extrasístoles ventriculares	Infarto de miocardio, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, síncope, hipotensión

		ortostática
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rinitis, faringitis	Disnea, neumonía, tos
Trastornos gastrointestinales	Náusea y vómitos, dispepsia, flatulencia, dolor abdominal, diarrea	Gastritis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción, prurito	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor torácico, astenia	Escalofríos, reacciones alérgicas
Trastornos músculo-esquelicos		Mialgia

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Se han detectado reacciones adicionales no notificadas durante los ensayos clínicos, pero notificadas raras o muy raras veces en el período después de la comercialización: neumonía intersticial, paresis, hipestesia, conjuntivitis y tinnitus, entre otras.

5.2. Interacciones

El cilostazol se metaboliza de forma muy importante por el citocromo P450 y en concreto por la isoforma CYP 3A4 y en menor medida por la CYP 2C19. Por tanto, debe tenerse en cuenta la administración concomitante de inhibidores de estas isoformas.

Otras interacciones:

- Inhibidores de la agregación plaquetaria: Administrar con precaución.
- Aspirina: No hay signos de una incidencia mayor de efectos adversos hemorrágicos.
- Clopidogrel y otros medicamentos antiagregantes plaquetarios: Administrar con precaución, vigilar periódicamente el tiempo de sangría. Atención especial a pacientes que reciben tratamiento con varios antiagregantes plaquetarios.
- Anticoagulantes orales como warfarina: Administrar con precaución, vigilar frecuentemente para reducir la posibilidad de hemorragias.
- Inhibidores de enzimas de citocromo P-450 (CYP), aumentan el área bajo la curva (AUC) del cilostazol pudiendo aumentar su efecto, por eso su uso está contraindicado.
 - Eritromicina: aumenta la AUC hasta en un 74%
 - Ketoconazol: aumenta la AUC hasta en un 50%
 - Diltiazem: aumenta la AUC hasta en un 44%
 - Omeprazol, Lansoprazol: aumenta la AUC hasta en un 26%
 - Cimetidina
 - Inhibidores de la proteasa VIH-1
 - Zumo de pomelo: ningún efecto sobre la farmacocinética del cilostazol
- Sustratos de enzimas del citocromo P-450, administrar con precaución.
 - Cisaprida
 - Midazolam
 - Nifedipina
 - Verapamilo
 - Lovastatina: al administrar con cilostazol aumentó la AUC de la lovastatina hasta un 70%
 - R-Warfarina y S-Warfarina, ningún efecto sobre la farmacocinética del cilostazol

5.3. Contraindicaciones

El cilostazol se encuentra contraindicado en caso de:

- Hipersensibilidad conocida al cilostazol o a alguno de sus excipientes
- Insuficiencia renal grave: Aclaración de creatinina ≤ 25 ml/min
- Insuficiencia hepática moderada o grave
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Embarazo y lactancia
- Pacientes con cualquier predisposición conocida a las hemorragias (p.ej., úlceras pépticas activas, hemorragia cerebral, retinopatía diabética proliferativa, hipertensión arterial mal controlada)
- Pacientes con antecedentes de taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o ectopia ventricular multifocal, independientemente de si están siendo tratados en forma adecuada o inadecuada, así como pacientes con prolongación del intervalo QTc.

- Pacientes que toman inhibidores del CYP3A4 o CYP2C19 como: cimetidina, diltiazem, eritromicina, ketoconazol, lansoprazol, omeprazol e inhibidores de la proteasa VIH-1.

6. EVALUACIÓN ECONÓMICA

6.1. Coste tratamiento / día.

Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

	DOSIS	CTD*	Tratamiento 6 meses
Cilostazol	100mg, 2 veces/día	1,25	225
Pentoxifilina	400mg, 3 veces/día	0,44	79,2
Buflomedilo	100-200mg, 3 veces/día	0,21 - 0,41	37,8 – 73,8

(*)=en euros a PVPiva

7. DISCUSIÓN & CONCLUSIONES

La prevalencia de la arteriopatía periférica (AP) aumenta con la edad. Así, afecta de un 4 a un 12% de las personas entre los 55 y los 70 años de edad y en torno a un 20% a los mayores de 70 años. La presentación más común de la AP es la claudicación intermitente (CI), que se caracteriza por dolor en las piernas que aparece con el ejercicio y cede con el reposo. Los pacientes con CI tienen una mortalidad cardiovascular de tres a seis veces mayor que los controles de la misma edad. El tratamiento de la AP, tiene como finalidad controlar la sintomatología además de prevenir la progresión de la isquemia y la producción de accidentes tromboembólicos; su tratamiento farmacológico incluye medicamentos antiagregantes plaquetarios o vasodilatadores periféricos o ambos.

La terapia de elección consiste en la modificación de los factores de riesgo, el abandono del hábito de fumar y un programa de ejercicios bien estructurado. Estas medidas suelen alargar la distancia de la marcha en un 150%. Los fármacos para disminuir los síntomas de la claudicación intermitente (CI) deben ser considerados de segunda elección.

El cilostazol, de reciente comercialización en nuestro país (abril y junio 2009) se considera en las guías clínicas como una opción moderadamente eficaz, al aumentar ligeramente el perímetro de la marcha. No modifica el riesgo de eventos cardiovasculares.

Dado su perfil de seguridad e interacciones y su moderada aportación en la sintomatología de la CI, su lugar en terapéutica debería reservarse exclusivamente para casos de CI moderada-severa que hayan fracasado a la terapia de elección, considerando en cada paciente el perfil de interacciones y contraindicaciones. Para casos leves de CI no debería utilizarse.

Codigo C: No se incluye en GFT ni en GPE por insuficiente evidencia de mayor seguridad que la terapeutica disponible en la CSMS.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. 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. Epub 2007 Dec 26.
2. Strandness DE Jr, Dalman RL, Panian S, Rendell MS, Comp PC, Zhang P, Forbes WP. **Effect of cilostazol in patients with intermittent claudication: a randomized, double-blind, placebo-controlled study**. Vasc Endovascular Surg. 2002 Mar-Apr;36(2):83-91.
3. Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, Hobson RW 2nd, Martin JD, Bortey EB, Forbes WP, Strandness DE Jr. **A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication**. Am J Med. 2000 Nov;109(7):523-30.

4. Beebe HG, Dawson DL, Cutler BS, Herd JA, Strandness DE Jr, Bortey EB, Forbes WP. **A new pharmacological treatment for intermittent claudication: results of a randomized, multicenter trial.** Arch Intern Med. 1999 Sep 27;159(17):2041-50.
5. Dawson DL, DeMaioribus CA, Hagino RT, Light JT, Bradley DV Jr, Britt KE, Charles BE. **The effect of withdrawal of drugs treating intermittent claudication.** Am J Surg. 1999 Aug;178(2):141-6.
6. Dawson DL, Cutler BS, Meissner MH, Strandness DE Jr. **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.
7. Money SR, Herd JA, Isaacsohn JL, Davidson M, Cutler B, Heckman J, Forbes WP. **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; discussion 274-5.
8. Consulta ficha técnica del Pletal y el Ekistol 100mg comprimidos, consultadas en Octubre del 2009.
9. Robless P, Mikhailidis DP, Stansby GP. **Cilostazol para pacientes con enfermedad arterial periférica. (Revisión Cochrane traducida).** En la Biblioteca Cochrane Plus, 2007; Número 4. Oxford: Update Software (<http://www.update-software.com>). Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
10. Sobel M, Verhaeghe R, American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). **Antithrombotic Therapy for Peripheral Artery Occlusive Disease.** CHEST 2008;133;815S-843S.
11. Servicio Cántabro de Salud, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Servicio de Farmacología Clínica. **Claudicación intermitente: ¿Viejas o nuevas alternativas farmacológicas?** Boletín de Terapéutica, Mayo 2009;6(2), Boletín 45.
12. Carman TL, Fernandez BB. **Contemporary management of peripheral arterial disease: II. Improving walking distance and quality of life.** Cleveland Clinic Journal of Medicine, 2006 October;73(4).
13. Consulta base de datos Micromedex (www.thomsonhc.com/home/dispatch) a Octubre del 2009.