

Cilostazol en claudicación intermitente

Informe de la Comisión de Farmacia y Terapéutica, basado en el informe del CADIME

HOSPITAL REINA SOFÍA CÓRDOBA

1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial: Pletal[®]
Presentaciones: E/56 comp 100mg
Laboratorio: Otsuka
Precio adquisición: PVP+IVA: 34,97€. PVL+ IVA= 25,37 €
Grupo Terapéutico: B01AC:Inhibidores de la agregación plaquetaria, excl. heparina

2.- Solicitud:

Dr. Manuel Pan. Jefe Sección Cardiología.

3.-Resumen de la justificación de la solicitud y del informe de evaluación

3.1.- Resumen de la justificación de la solicitud:

La enfermedad arterial periférica es un proceso aterosclerótico frecuente, infradiagnosticado e infratratado, de las extremidades inferiores, con morbi-mortalidad asociada importante. Cilostazol está aprobado para el tratamiento de pacientes que padecen de claudicación intermitente (CI) y que no presentan indicios de necrosis tisular periférica (estadio II de la clasificación de Fontaine de enfermedad arterial periférica). Tiene mayor efectividad que las alternativas disponibles y ha demostrada eficacia en el aumento de la distancia caminada por el paciente sin dolor, lo que permite una mayor adhesión a los programas de ejercicios físicos pautados por el especialista. Reemplazaría completamente a las alternativas (pentoxifilina). Además de esta indicación, se solicita su aprobación fuera de indicación como antiagregante y antiproliferativo junto a clopidogrel y AAS en pacientes con resistencia a clopidogrel.

3.2.-Resumen del informe

El tratamiento de la CI combina medidas preventivas para evitar eventos cardiovasculares como la modificación de los factores de riesgo, programas de ejercicio físico, tratamiento antiagregante y tratamiento sintomático. Los programas de ejercicio físico supervisado constituyen el mejor tratamiento mejorando los síntomas y reduciendo el riesgo cardiovascular. Entre los fármacos utilizados se encuentran pentoxifilina, naftidrofurilo y buflomedilo. El beneficio de ellos es limitado. Pentoxifilina, en dos metaanálisis mostró un aumento leve en la distancia de caminata, pero en otros estudios no se observaron beneficios frente a placebo.

Eficacia: Cilostazol ha demostrado mejorar la distancia máxima caminada y la distancia recorrida sin dolor respecto a placebo en CI. En la evaluación de la calidad de vida, cilostazol ha obtenido una mejora en la función física pero no en el estado de salud percibida por los pacientes. Se desconoce su efecto en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular.

En el ensayo principal presentado a las agencias se comparó cilostazol con pentoxifilina y placebo. Los pacientes que recibieron cilostazol presentaron una mejoría significativa en la máxima distancia caminada en comparación con pentoxifilina y con grupo placebo. Pentoxifilina no consiguió mejoría frente a placebo. El 27% de los pacientes del grupo de cilostazol y el 26% del grupo de pentoxifilina abandonaron el estudio, la mayor parte por efectos adversos.

En dos ensayos no publicados pero incluidos en el documento de reconocimiento mutuo (Reino Unido), ni cilostazol ni pentoxifilina fueron estadísticamente más eficaces que placebo respecto a la distancia máxima caminada. En el ensayo de comparación directa, no hubo diferencias entre cilostazol y pentoxifilina. Con los datos de estos últimos tres ensayos, no se puede concluir que cilostazol sea más eficaz que pentoxifilina.

Como antiagregante ha demostrado su eficacia cuando se suma a la doble antiagregación frente a la doble antiagregación sola.

Seguridad: El perfil de seguridad del cilostazol no parece mejor que el de los otros fármacos. Los efectos adversos más frecuentes son cefalea, diarrea y disminución de la consistencia de las heces, aunque también a nivel cardiovascular son comunes el vértigo, edema, palpitaciones, taquicardia y arritmias. Tiene un elevado potencial de interacciones, lo que puede ser relevante en pacientes con enfermedad arterial periférica que suelen ser polimedicados y tratados con otros antiagregantes, como el ácido acetilsalicílico o el clopidogrel, que constituyen el tratamiento habitual en esta patología. Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

Adecuación: Similar.

Coste: Superior en la claudicación intermitente.

En consecuencia cilostazol se une al arsenal terapéutico para el tratamiento sintomático de la CI sin mejorar los limitados resultados, por lo que la CFT acuerda su no inclusión en la Guía del Hospital en esta indicación. No obstante aprueba el uso fuera de indicación como antiagregante y antiproliferativo.

4.- Farmacología

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España:

AGEMED: Cilostazol está indicado en pacientes que padecen de claudicación intermitente y que no presentan indicios de necrosis tisular periférica (estadio II de la clasificación de Fontaine de enfermedad arterial periférica). Aprobado en Enero de 2008

Mecanismo de acción.

Es un inhibidor de la fosfodiesterasa III; evita la degradación del AMP cíclico, que se acumula en las plaquetas y el músculo liso vascular.

Posología, forma de preparación y administración.

Se administra por vía oral. La dosis recomendable es de 100 mg de Cilostazol dos veces al día. Cilostazol no debe administrarse junto con las comidas. Debe tomarse 30 minutos antes o dos horas después del desayuno y de la cena (su administración con las comidas ha mostrado aumentar las concentraciones plasmáticas máximas, lo que puede estar asociado a un incremento de la frecuencia de efectos adversos). Puede observarse un efecto favorable después de 4 a 12 semanas de tratamiento.

4.4 Farmacocinética.

Después de su administración oral, cilostazol se absorbe rápidamente alcanzando el equilibrio estacionario a los 4 días.

El cilostazol se fija en un 95-98% a proteínas, fundamentalmente a la albúmina.

Los isoenzimas primarios que intervienen en su metabolismo son citocromo P-450 CYP3A4, en menor grado, CYP2C19 y en grado aún menor CYP1A2. Su metabolismo genera dos metabolitos importantes, uno anhidro y uno 4'-trans-hidroxiado, que poseen semividas similares. El metabolito anhidro es de 4 a 7 veces más activo como antiagregante plaquetario que el compuesto matriz y el metabolito 4'-transhidroxiado sólo presenta una quinta parte de tal actividad.

El cilostazol es eliminado predominantemente por el metabolismo y la eliminación urinaria subsiguiente de metabolitos. La semivida de eliminación del cilostazol es de 10,5 horas.

5.- Evaluación de la eficacia

5.1.-Resultados de los ensayos clínicos en la indicación solicitada:

Hay publicados 6 ensayos de corta duración (12 a 24 semanas) que han evaluado la eficacia y seguridad de cilostazol en el tratamiento de la claudicación intermitente (rango de 81 a 698 pacientes). En 5 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. Como instrumentos de evaluación de la calidad de vida se utilizaron el Walking Impairment Questionnaire (WIQ) (cuestionario de deterioro de la caminata), la Claudication Outcome Measure (COM) (medida de resultado de claudicación) y la Medical outcomes Scale Short Form 36(SF36) (escala de resultados médicos; formulario corto 36).

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. En la mayoría de los ensayos también se excluyeron los pacientes que tomaban antiagregantes, lo que no se ajusta al perfil de pacientes al que se dirige el fármaco.

Resultados:

ESTUDIOS FRENTE A PLACEBO

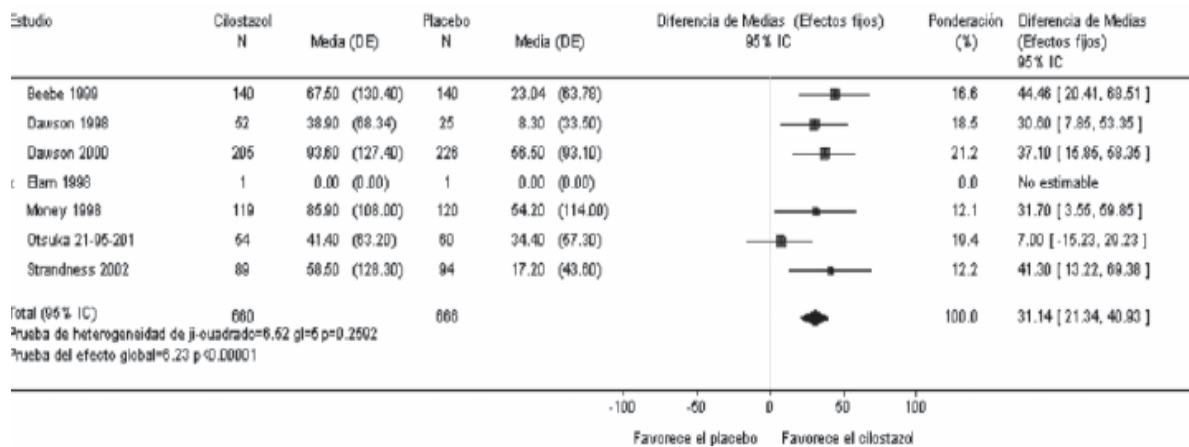
En los ensayos con placebo, cilostazol 100 mg dos veces al día incrementó de forma significativa la distancia máxima caminada respecto al valor basal (intervalo mínimo de los ensayos incluidos 76 m; máximo 129 m) comparado con placebo (intervalo mínimo -17 m y máximo 37 m), así como la distancia caminada hasta la aparición del dolor (intervalos mínimos y máximos con cilostazol entre 43 y 68 m; con placebo entre 3,5 y 23 m).

En un metaanálisis de siete ensayos clínicos que incluyó a más de 1.500 pacientes, se comparó cilostazol con 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 49,7 m de media más que placebo (los resultados se midieron como Desviación Media Ponderada – DMP 49,7 m; IC del 95%: 24,2 a 75,2 m) y la distancia hasta la aparición del dolor en 31,1m (DMP 31,1 m; IC del 95%: 21,3 a 40,9 m)

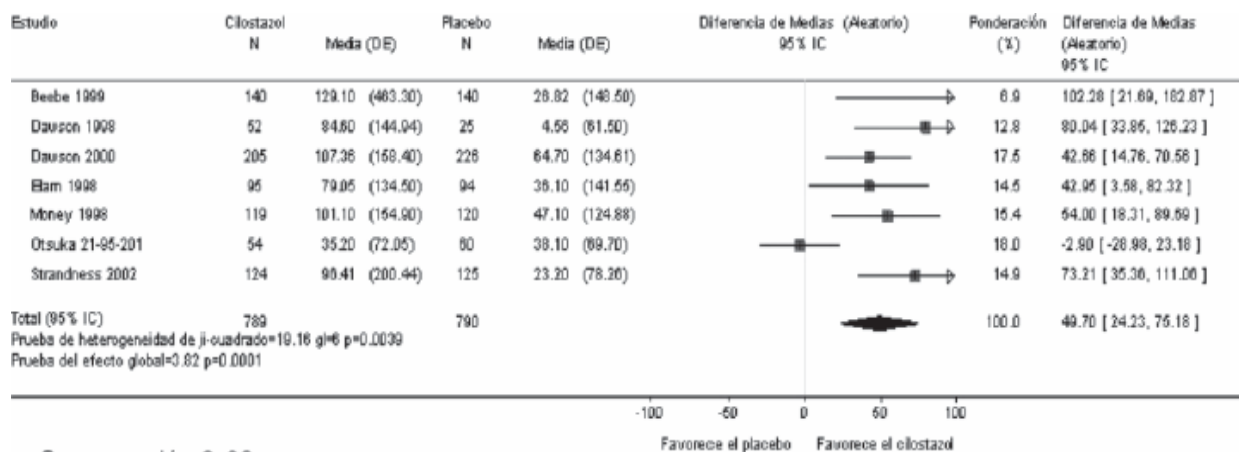
En cuanto a la medida de la calidad de vida, los pacientes que recibieron cilostazol (50 mg y 100 mg dos veces al día) en tres ensayos mejoraron en los componentes de salud físicos de los cuestionarios SF-36 en comparación con placebo, aunque no hubo ninguna diferencia significativa en los componentes de salud percibida. Con respecto al Walking Impairment Questionnaire (WIQ), en dos ensayos mejoró significativamente la percepción del paciente de la velocidad de caminata ($p < 0,05$) con cilostazol.

No hay estudios comparativos con intervenciones no farmacológicas (ejercicio físico pautado).

-Distancia media recorrida sin dolor:



-Distancia media total recorrida:



ESTUDIOS FRENTE A PENTOXIFILINA

En el ensayo publicado como principal se comparó cilostazol 100 mg dos veces al día con pentoxifilina 400 mg tres veces al día y placebo en 698 pacientes durante 24 semanas. En este estudio, se permitía la utilización de aspirina a dosis inferiores a 81 mg/día.

Resultados:

Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. Am J Med 2000; 109:523-530.

Estudio aleatorizado (1:1:1), aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con grupo control (pentoxifilina). Multicéntrico.

Nº de pacientes: 698

Tratamientos:

- Cilostazol (n=227): 100 mg dos veces al día
- Pentoxifilina (n=232): 400 mg tres veces al día
- Placebo (n=239)

Seguimiento a las 4,8,12,16,20 y 24 semanas.

Tipo de análisis: ITT.

Resultados

	Cilostazol N = 227	Pentoxifilina N = 232	Placebo N = 239
Variable principal: Distancia total caminada a las 24 semanas.(metros) cilostazol vs pentoxifilina p< 0.0005	350+/-209	308+/-183	300+/-180
Diferencia respecto a la basal	107±158 (P _{placebo} <0,001) (P _{control} <0,001)	64±27 (P _{placebo} =0,8)	65±135
Distancia caminada sin dolor a las 24 semanas (metros) cilostazol vs pentoxifilina p< 0.0001	Distancia media 218±149	Distancia 202±139	Distancia 180±115
Diferencia respecto a la basal	94±127 (P _{placebo} <0,001) (P _{control} <0,02)	74±106 (P _{placebo} =0,07)	57±93
Calidad de vida cuestionario SSF-36	No hubo diferencias entre los grupos		

- Los pacientes que recibieron cilostazol presentaron una mejoría significativa en la máxima distancia caminada de 107 m en comparación con 64,4 m en los pacientes que recibieron pentoxifilina y con 65 m en el grupo placebo.
- Pentoxifilina no consiguió demostrar mejoría significativa respecto a placebo.
- El 27% de los pacientes del grupo de cilostazol y el 26% del grupo de pentoxifilina abandonaron el estudio, la mayor parte por efectos adversos (16% vs 19%), lo que debilita la evidencia de estos resultados.
- La p obtenida en la comparación cilostazol / pentoxifilina sorprende dada la amplitud de la desviación estándar de la media.
- Las variables utilizadas en este ensayo fueron variables intermedias, y los resultados, aunque estadísticamente significativos no pueden considerarse relevantes clínicamente (20-30 metros de distancia total recorrida). No se consiguieron datos sobre la posible reducción de mortalidad o eventos adversos cardiovasculares con este fármaco.

Existen dos ensayos no publicados incluidos en el documento de reconocimiento mutuo (país de referencia: Reino Unido) que comparan cilostazol con pentoxifilina, uno de ellos diseñado para la comparación directa de cilostazol vs pentoxifilina (ensayo en fase IV, n=785), el otro para comparar cilostazol con placebo y con un tercer brazo de pentoxifilina (n=370).

En los dos ensayos, ni cilostazol 100 mg 2 veces al día ni pentoxifilina 400 mg 3 veces al día fueron estadísticamente más eficaces que placebo respecto a la distancia máxima caminada.

En el ensayo de comparación directa, no hubo diferencias entre cilostazol y pentoxifilina:

Estudio PACE (ensayo no publicado). Se muestran los datos disponibles en la discusión científica de la autorización por procedimiento de reconocimiento mutuo (país de referencia: UK) (<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pla/documents/websiteresources/con020797.pdf>).

Diseño: Estudio en fase 4 (postautorización), aleatorizado, multicéntrico, controlado con placebo.
Objetivo principal: Comparar la eficacia y seguridad de cilostazol con pentoxifilina y placebo en pacientes con claudicación intermitente moderada a grave.

Población: 785 pacientes ≥ 40 años con diagnóstico enfermedad arterial periférica basado en tres criterios: claudicación intermitente de al menos 6 meses de duración; evidencia de enfermedad estable, de moderada a grave, demostrada por datos reproducibles de distancia caminada en cinta sin fin tomados en dos visitas consecutivas; índice de presión tobillo/brazo $>0,40$ y $<0,90$ en la pierna que causa la parada del paciente en la prueba de cinta sin fin, medido por ecografía Doppler.

Criterios de exclusión: No se especifican.

Tratamiento:

- Cilostazol 100 mg dos veces al día (n=261)
- Pentoxifilina 400 mg tres veces al día (n=262)
- Placebo (n=262)

Duración: 24 semanas

Resultados

	Cilostazol N = 261	Pentoxifilina N = 262	Placebo N = 262
Variable principal: Cambio respecto al valor basal en la máxima distancia de caminata. Se utilizaron pruebas en cinta sin fin (% de aumento respecto al basal)	60,4 \pm 108m (+43%) ns vs pentoxifilina ns vs placebo	75,6 \pm 148,5m (+51.2%) ns vs placebo	59,0 \pm 137,7m (+41.4%)
Abandonos	35,4%	31,5%	26,9%
Abandonos por EA	24,6%	19,2%	13,5%
Efectos adversos	51,5%	40,0%	30,4%
EA graves	1,5%	1,5%	1,2%
Cefalea	16,5%	10,8%	6,2%
Diarrea	13,1%	11,2%	6,2%
Palpitaciones	10%	1,5%	2,7%
Muertes	0	3	2

Estudio 21-94-301 (ensayo no publicado) Se muestran los datos disponibles en la discusión científica de la autorización por procedimiento de reconocimiento mutuo (país de referencia: UK) (<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pla/documents/websiteresources/con020797.pdf>).

Objetivo: comparar cilostazol con pentoxifilina y con placebo. Este estudio no tiene potencia suficiente para detectar diferencias entre cilostazol y pentoxifilina.

Población: 370 pacientes ≥ 40 años con enfermedad vascular periférica en las piernas y sin cambios en los síntomas en los tres meses anteriores.

Tratamiento:

- Cilostazol 100 mg dos veces al día
- Pentoxifilina 400 mg tres veces al día
- Placebo

Duración: 24 semanas

Resultados

	Cilostazol	Pentoxifilina	Placebo
Variable principal: Cambio respecto al valor basal en la máxima distancia de caminata. Se utilizaron pruebas en cinta sin fin. (% de aumento respecto al basal)	+6% vs placebo ns vs placebo	+1% vs placebo ns vs placebo	-
Cambio respecto al valor basal en la máxima distancia de caminata hasta aparición de dolor	52m ns vs placebo	47m ns vs placebo	37m
Abandonos por EA	24-27%		11%

5.2.- Fuentes secundarias

Informe Servicio Farmacia Hospital Virgen del Rocío. Las conclusiones del informe son:

- Los estándares de tratamiento en claudicación intermitente siguen siendo evitar el tabaco, programa de ejercicios reglados y antiagregantes plaquetarios.
- En el desarrollo clínico de cilostazol, la mayoría de los EC son frente a placebo y el único ensayo con suficiente número de pacientes frente a pentoxifilina, no encontró diferencias en la calidad de vida y presenta algunos problemas metodológicos (análisis estadístico, evolución favorable brazo placebo, no diferencias de pentoxifilina frente a placebo, erratas, etc). Además los resultados obtenidos tienen una relevancia clínica cuestionable, sobre todo en el ámbito hospitalario y a corto plazo, como es el caso de la hospitalización tras cirugía vascular, no habiendo demostrado mejoras en cuanto a eventos cardiovasculares y mortalidad.
- No pueden perderse de vista sus posibles efectos secundarios en tratamiento prolongado, su potencial de interacciones y sus contraindicaciones (principalmente los pacientes con insuficiencia cardíaca).
- El cilostazol, aunque se recomienda en algunas GPC, no se recomienda en otras. La pentoxifilina aunque también controvertida, podría seguir siendo una alternativa con mayor experiencia de uso y un perfil de efectos adversos conocido a largo plazo.
- Decisión: No se incluye en la GFT por estar indicado en una patología que no se atiende desde la hospitalización o las unidades de día.

Informe evaluación Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Aragón, Navarra, Andalucía, Cataluña y País Vasco.

Las 5 CCAA han consensuado un informe, en el que se basa el presente informe, que concluye que comparado con la pentoxifilina, el cilostazol no ha demostrado ser más eficaz que ésta en la distancia máxima caminada. Los efectos adversos más frecuentes son cefalea, diarrea y disminución de la consistencia de las heces, aunque también a nivel cardiovascular son comunes el vértigo, edema, palpitaciones, taquicardia y arritmias.

El cilostazol no supone una mejora en el tratamiento de los síntomas de la claudicación intermitente.

Estudios como antiagregante y antiproliferativo: (indicación no aprobada)

Existen numerosos ensayos y metanálisis que evalúan la triple terapia antiagregante (AAS, tienopiridina y cilostazol) frente a doble antiagregación (AAS+tienopiridina) con resultados favorables a la triple terapia. Algunos de los más recientes incluyen:

El estudio DECREASE demuestra menor tasa de infartos y trombosis del stent a los 12 meses sin aumentar el riesgo de hemorragias, aunque sin diferencias en la mortalidad global (Lee SW et al Am Heart J 2010).

Los ensayos DECLARE-DIABETES y LONG demuestran una menor tasa de revascularización de la lesión diana y eventos cardíacos en el brazo de la triple terapia que se mantienen tras dos años de tratamiento, y especialmente en los subgrupos de mayor riesgo.

Un metanálisis publicado en Abril de 2010 que incluye 5 ensayos clínicos demuestra una disminución en las tasas de reestenosis a los 6 meses independientemente del tipo de stent empleado (12.7% vs 21.9%) sin afectar a la aparición de efectos adversos cardiovasculares o hemorragias (Jennings DL, J Clin Pharmacol 2010). Similares resultados con menor tasa de revascularización se describen en el estudio de Tamhane et al (Eurointervention 2009).

Los buenos resultados obtenidos sin afectar a la tasa de hemorragias suponen una alternativa en pacientes con resistencia a clopidogrel que tengan alto riesgo de hemorragias, donde la sustitución de clopidogrel por prasugrel no estaría recomendado.

6.- Evaluación de la seguridad

Reacciones adversas

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

Las reacciones adversas recogidas en estudios clínicos y en el periodo post-comercialización fueron las siguientes:

- Muy frecuentes ($\geq 10\%$): cefalea, diarrea o disminución de la consistencia de las heces.
- 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.
- Poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$): anemia, reacción alérgica, hiperglucemia, diabetes mellitus, insomnio, sueños anormales, IAM, fibrilación auricular, ICC, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, síncope, hemorragia ocular, epistaxis, hemorragia GI, hemorragia inespecífica, hipotensión ortostática, disnea, neumonía, tos, gastritis, mialgia y escalofríos.
- Raras ($\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$): aumento del tiempo de sangría, trombocitopenia, insuficiencia renal y función renal anormal.

La única reacción adversa que provocó una suspensión del tratamiento en $\geq 3\%$ de los pacientes tratados con el cilostazol fue cefalea. Otras causas frecuentes de suspensión fueron palpitación y diarrea (ambos 1,1%).

Comparado con la pentoxifilina, los efectos adversos con mayor incidencia en el grupo de cilostazol fueron cefalea, diarrea y disminución de la consistencia de las heces, además de palpitaciones.

Se ha realizado un estudio en fase IV (estudio CASTLE -*Cilostazol: A Study in Long-term Effects*-)¹⁰, solicitado por la FDA, para determinar los efectos a largo plazo del cilostazol sobre la mortalidad (medida como muerte por cualquier causa) y seguridad en 1.435 pacientes con claudicación intermitente durante un periodo de 3,5 años. Se incluyeron pacientes en tratamiento con ácido acetilsalicílico, clopidogrel, pentoxifilina, anticoagulantes, o con historia de insuficiencia cardiaca estable (no así los que presentaban desestabilización en el momento de la inclusión en el estudio). La duración mediana del tratamiento fue de 18 meses. Al final del periodo de estudio (36 meses), el número de muertes fue similar entre los grupos, 49 con cilostazol y 52 con placebo, así como la frecuencia de efectos adversos hemorrágicos, 2,5% con cilostazol y 3,1% con placebo. La tasa de abandonos fue elevada, alcanzando el 60%, por lo que el resultado de la variable principal (muerte por cualquier causa) y la interpretación de los datos de seguridad pueden estar muy limitados. El ensayo terminó antes de lo previsto debido a que el número de muertes era inferior al previsto en el protocolo y a la alta tasa de abandonos. La dosis utilizada fue de 50 mg de cilostazol 2 veces al día, la mitad de dosis utilizada en la práctica clínica, lo que representa un posible sesgo, sobre todo teniendo en cuenta que las reacciones cardiovasculares se han demostrado dosis-dependiente.

Para la revisión de los efectos adversos, se han tenido en cuenta tanto los descritos en el ensayo *pivotal* como los recogidos en la información de registro de las principales agencias.

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes asociados a prasugrel (incidencia $\geq 5\%$) fueron hipertensión (7,5%), trastornos del metabolismo de los lípidos (7,0%), cefaleas (5,5%) y dolor de espalda (5,0%); ninguno de ellos mostró diferencias estadísticamente significativas con respecto al fármaco de comparación (clopidogrel).

En el estudio principal, la tasa de interrupción del medicamento en estudio debido a eventos adversos fue superior con prasugrel con divergencias a partir de los 90 días de tratamiento a favor de clopidogrel. La alta incidencia de abandonos con prasugrel fue debida a una alta incidencia de sangrados (2,5% prasugrel y 1,4% clopidogrel, $p < 0,001$). La fibrilación auricular y el rash fueron los eventos no hemorrágicos más frecuentes que causaron abandono del estudio, pero la incidencia entre ambos grupos fue similar.

El 80,34% de los pacientes con prasugrel y el 80,02% de los pacientes del grupo clopidogrel sufrieron algún efecto adverso relacionado con el tratamiento. El porcentaje de eventos adversos graves no hemorrágicos no difirió entre ambos grupos (22,48% para prasugrel y 22,80% para clopidogrel, siendo los más frecuentes el dolor torácico no cardiaco, la reestenosis coronaria y el angor).

Interacciones

Ácido acetilsalicílico. La administración concomitante durante corto tiempo (≤ 4 días) con cilostazol dio como resultado un aumento del 23-25% en la inhibición de la agregación

plaquetaria inducida *ex vivo* por ADP en comparación con ácido acetilsalicílico solo. No hubo tendencia aparente hacia una incidencia mayor de efectos adversos hemorrágicos en pacientes que tomaban cilostazol y ácido acetilsalicílico en comparación con pacientes que tomaban placebo y dosis equivalentes de ácido acetilsalicílico.

Clopidogrel. Cilostazol más clopidogrel no tuvo ningún efecto sobre el recuento de plaquetas, el tiempo de protrombina (PT) o el tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT). Todos los sujetos sanos del estudio acusaron una prolongación del tiempo de sangría con el clopidogrel solo y la administración concomitante con cilostazol no ocasionó un efecto significativo adicional del tiempo de sangría. Se recomienda vigilar periódicamente el tiempo de sangría.

Anticoagulantes orales como warfarina. En un estudio clínico de dosis única, no se observó ninguna inhibición del metabolismo de la warfarina ni un efecto en los parámetros de coagulación (PT, aPTT, tiempo de sangría). Sin embargo, conviene proceder con cautela en pacientes que reciben tanto cilostazol como también cualquier agente anticoagulante, practicándose una vigilancia recuente para reducir la posibilidad de hemorragias.

Inhibidores de enzimas de citocromo P-450 (CYP). El cilostazol es metabolizado extensamente por enzimas CYP, especialmente CYP3A4 y CYP2C19 y en grado menor CYP1A2. Los fármacos que inhiben CYP3A4 (como algunos macrólidos, antifúngicos azólicos, inhibidores de proteasa, diltiazem) o CYP2C19 (como los inhibidores de la bomba de protones) incrementan la actividad farmacológica total en un 32 y 34%, respectivamente, y podrían realzar los efectos indeseables del cilostazol. Puede considerarse una reducción de la dosis de cilostazol a 50 mg, basándose en la respuesta clínica y la tolerancia individuales.

Sustratos de enzimas del citocromo P-450. Se recomienda precaución en la administración concomitante con sustratos de CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico (como cisaprida, pimocida, derivados ergóticos). Se recomienda precaución en caso de administración concomitante con simvastatina.

Inductores de enzimas del citocromo P-450. El efecto antiagregante plaquetario puede teóricamente disminuir y debe ser monitorizado cuidadosamente en la administración concomitante de cilostazol con inductores de CYP3A4 y CYP2C19. En los estudios clínicos, fumar (que induce el CYP1A2) redujo en un 18% las concentraciones plasmáticas de cilostazol.

Fuentes secundarias:

En 2008 se publicó en *Prescrire* una revisión con el siguiente título: *Cilostazol. Intermittent claudicación: too little efficacy, too many risk.* Prescrire International. 2008;28 (302):886-890. En ella se concluye que la eficacia demostrada no es suficiente frente a los riesgos derivados del uso de cilostazol y las complicaciones relacionadas con sus interacciones farmacológicas.

7.- Evaluación del coste

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

	Comparación de costes- del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s medicamento		
	Cilostazol	Pentoxifilina	Diferencia
Precio unitario (PVL+IVA) Hospitalario	100 mg: 0.45 €	Comp 600 mg: 0.13 €	0.32 €
Precio unitario (PVP+IVA) Atención Primaria	100 mg: 0.62 €	Comp 600 mg: 0.22 €	0.40 €
Posología	100mg/12h	600mg/12h (ó 400mg/8h)	
Coste a nivel hospitalario diario	0.90 €	0.26 €	0.64 € (un 346% más)
Coste día a nivel ambulatorio/día	1.24 €	0.44 €	0.80 € (un 281% más)
Coste tratamiento/ año/paciente ambulatorio	452.6 €	160.6 €	292 €

El impacto a nivel hospitalario, a pesar de ser un 346% mayor sería bajo y asumible siempre que hubiese demostrado eficacia y seguridad suficiente para reemplazar a pentoxifilina. El mayor impacto estaría en atención primaria.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

Eficacia: 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%. Como antigregante, la triple terapia cilostazol+AAS+clopidogrel es superior a la doble terapia sin aumentar el riesgo hemorrágico.

Seguridad: En los ensayos, la incidencia y los abandonos por efectos adversos fueron elevados. Los más frecuentes son cefalea y diarrea. Los pacientes con claudicación intermitente son pacientes polimedcados que presentan un alto riesgo cardiovascular. Este medicamento presenta frecuentemente efectos adversos cardiovasculares como vértigo, edema, palpitaciones, taquicardia y arritmias.

Además están descritas numerosas contraindicaciones, precauciones e interacciones 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.

Pauta: Similar

Coste: El mayor impacto económico está en atención primaria

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Ficha técnica de Pletal®. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/>
2. 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.
3. Dawson DL, Cutler BS, Meissner MH, Strandness DE Jr. Cilostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication: results from a multicenter, randomized, prospective, doubleblind trial. *Circulation.* 1998 Aug 18;98(7):678-86.
4. 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
5. Elam MB, Heckman J, Crouse JR, Hunninghake DB, Herd JA, Davidson M, Gordon IL, Bortey EB, Forbes WP. Effect of the novel antiplatelet agent cilostazol on plasma lipoproteins in patients with intermittent claudication. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998 Dec;18(12):1942-7.
6. 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.
7. 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.
8. 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>).
9. 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.).
10. 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.
11. Manejo de la claudicación intermitente en Atención Primaria. *INFAC.* 2004; 12 (3).
12. Dobesh PP, Stacy ZA, Persson EL. Pharmacologic therapy for intermittent claudication. *Pharmacotherapy.* 2009 May;29(5):526-53.
13. de Backer TLM, Bogaert M, Vander Stichele R. Buflomedil para la claudicación intermitente (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.).
14. Cilostazol. Intermittent claudication: too little efficacy, too many risk. *Prescrire International.* 2008;28 (302):886-890.

15. Cilostazol en claudicación intermitente. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Virgen del Rocío. Octubre 2009.
16. Cilostazol. Ficha de Novedad Terapéutica nº3 2010. Centro Andaluz de Información y Evaluación de Medicamentos. Disponible en: <http://www.easp.es/web/documentos/FNT/00016469documento.pdf>
17. Jennings DL, Kalus JS. Addition of cilostazol to aspirin and a thienopyridine for prevention of restenosis after coronary artery stenting: a meta-analysis. J Clin Pharmacol 2010; 50: 415-21
18. Tamhahe U, Meier P, Chetcuti S, Chen KY, Rha SW, Grossman MP et al. Efficacy of cilostazol in reducing restenosis in patients undergoing contemporary stent based PCI: A meta-analysis of randomised controlled trials. Eurointervention 2009; 5: 384-93.
19. Lee SW, Park SW, Yun SC, Kim YH, Park DW, Kim WJ et al. Triple antiplatelet therapy reduces ischemic events after drug-eluting stent implantation: Drug-eluting stenting followed by Cilostazol treatment reduces adverse serious cardiac events. Am J Heart J 2010; 159: 284-291.
20. Lee SW, Chun KJ, Park SW, Kim HS, Kim YH, Yun SC et al. Comparison of triple antiplatelet therapy and dual antiplatelet therapy in patients at high risk of restenosis after drug-eluting stent implantation (from the DECLARE and LONG trials) Am J Cardiol 2010; 105:168-73

Fecha de aprobación de este informe por la CFT: 24 de noviembre de 2010