

## HOJA DE EVALUACIÓN TERAPÉUTICA

Dirección Territorial de Melilla  
Gerencia de Atención Sanitaria de Melilla  
Centro de Información del Medicamento

### CILOSTAZOL

#### INTRODUCCIÓN

Cilostazol es un medicamento "nuevo" para el alivio sintomático de la Claudicación Intermitente (CI), manifestación más común de la Enfermedad Arterial Periférica (EAP) (estadios clínicos IIa y IIb de Fontaine). Se aprobó en Japón ya en 1988 y once años después en Estados Unidos. El Reino Unido otorgó una autorización nacional en 2000, que ha servido de referencia para el procedimiento de autorización europea de reconocimiento mutuo. Esto ha permitido su reciente puesta en el mercado.

#### INDICACIONES<sup>1</sup>

Cilostazol está indicado para mejorar la distancia máxima y exenta de dolor que pueden caminar pacientes que padecen de CI, que no padecen dolor en estado de reposo y que no presentan indicios de necrosis tisular periférica.

#### POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1</sup>

La dosis recomendada de Cilostazol es de 100 mg dos veces al día, administrados en comprimidos que se toman 30 minutos antes o 2 horas después del desayuno y de la cena. El tratamiento debe extenderse de 4 a 12 semanas para observar un efecto favorable, y de 16 a 24 para obtener una mejora significativa.

Está contraindicado tanto en pacientes con un aclaramiento de creatinina  $\leq$  25 ml/min como con insuficiencia hepática de moderada a grave.

#### MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>

El mecanismo de acción de Cilostazol no está aclarado completamente. Cilostazol y varios de sus metabolitos son inhibidores de la fosfodiesterasa III del AMP cíclico, lo que provoca el aumento del AMPc en las plaquetas y vasos sanguíneos, que conduce a la inhibición reversible de la agregación plaquetaria y a la vasodilatación, respectivamente. Además, reduce los triglicéridos y aumenta el HDL-colesterol. El efecto vasodilatador no es homogéneo, siendo mayor en el lecho femoral y no afectando a las arterias renales. Cilostazol (100 mg/12 h) se absorbe rápidamente por vía oral, alcanzando la Cmax a las 3-4 horas y el estado de equilibrio en 4 días. Las comidas aumentan su biodisponibilidad –tanto la Cmax como el ABC-. Se une a las proteínas plasmáticas en un 95-98%. Se metaboliza extensamente por el citocromo P450 (CIP), para dar entre otros dos metabolitos activos: el dihidrocilostazol, responsable del 50 % de la actividad del medicamento, y el hidroxilcilostazol. En este proceso interviene principalmente la isoenzima CIP3A4 y también la CIP2C19. Una vez metabolizado se elimina por la orina en un 74 % y el resto por las heces, con una vida media de eliminación entre 11-13 horas.

#### EFICACIA CLÍNICA<sup>1</sup>

La eficacia de Cilostazol para su autorización se estableció a partir de los resultados de 8 ensayos clínicos a corto plazo -12, 16 y 24 semanas-, aleatorizados, doble ciego y frente a placebo. Dos de ellos incluyeron un brazo activo con Pentoxifilina (400 mg / 8 h)<sup>1,2,3</sup>.

En general, incluyeron pacientes adultos ( $\geq$  40 años), con CI estable (durante al menos 3 meses) y relacionada con una EAP establecida (6 meses de duración). Se excluyeron pacientes con dolor en reposo, ulceración, gangrena o necrosis tisular periférica atribuible a isquemia, cardiopatía isquémica sintomática, insuficiencia cardiaca, obesidad y trastornos hemorrágicos, así como pacientes en tratamiento con antiinflamatorios, anticoagulantes y antiagregantes. La variable de eficacia principal fue el cambio en la distancia de claudicación absoluta o distancia máxima recorrida (ACD). También se consideró el cambio en la distancia de claudicación inicial o distancia recorrida sin dolor (ICD). Los ensayos se realizaron sobre tapiz rodante con inclinación constante o variable<sup>3,4</sup>.

Seguidamente aludiremos exclusivamente a los resultados de la posología autorizada (100 mg / 12 h).

Los resultados obtenidos por Cilostazol frente a placebo fueron muy heterogéneos, aunque la mayoría de los ensayos mostraron una mejora estadística en la capacidad para desplazarse de los pacientes.

En este sentido, la ACD media final mejoró entre 35 y 129 m respecto a la inicial en los grupos tratados con Cilostazol, según el ensayo. Esas mejoras fueron entre 107 m más y 1 m menos que las que se obtuvieron

en los grupos placebo de cada uno de los respectivos ensayos. El tamaño del efecto de Cilostazol estuvo entre 1,41 y 1,13 veces el de placebo en los 6 ensayos estadísticamente significativos.

CILOSTAZOL 100 mg/12h FRENTE PLACEBO: ACD (metros) y efecto estimado							
Estudio (semanas)	Nº pacientes (ITT)	Media inicio	Media final	Mejora	Dif Cil/pla	Efecto estimado (OR) [95% IC]	P
92-202 <sup>5</sup> (24)	Cil. (140)	129,7	258,8	129,1	102	1,31 [1,17 – 1,47]	0,0001
	Pla. (140)	147,8	174,6	26,8			
94-201 <sup>6</sup> (24)	Cil. (124)	117,3	195,6	78,3	58	1,21 [1,09 – 1,35]	0,0003
	Pla. (125)	120,9	141,2	20,3			
94-301 <sup>2,3</sup> (24)	Cil. (123)	128,1	214,4	86,3	34	1,06 [0,94 – 1,18]	0,7925 (NS)
	Pla. (122)	128,1	181,6	53,5			
96-202 <sup>7</sup> (24)*	Cil. (205)	242,5	349,9	107,4	42	1,15 [1,06 – 1,25]	0,0005
	Pla. (226)	234,9	299,6	64,7			
90-201 <sup>8</sup> (16)	Cil. (52)	141,9	231,7	89,8	107	1,41 [1,14 – 1,74]	0,0016
	Pla. (25)	168,6	152,1	-16,5			
94-203 <sup>9</sup> (16)*	Cil. (119)	236,3	332,6	96,3	65	1,29 [1,17 – 1,41]	0,0001
	Pla. (120)	249,7	281,1	31,4			
93-201 <sup>10</sup> (12)*	Cil. (86)	279,1	357,8	78,7	44	1,13 [1,01 – 1,26]	0,0353
	Pla. (89)	305,4	340,5	35,1			
95-201 <sup>2,3</sup> (12)	Cil. (60)	122,7	158,3	35,6	-1	1,02 [0,88 – 1,18]	0,3616 (NS)
	Pla. (66)	124,6	161,8	37,2			

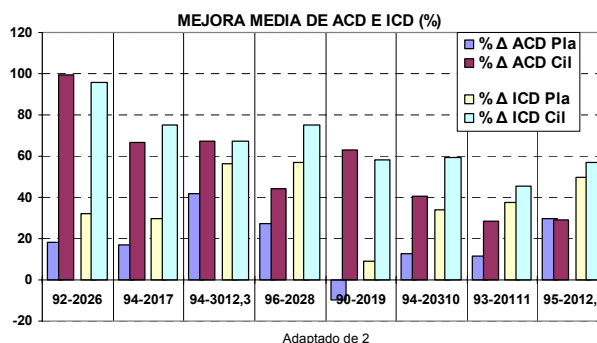
\*Ensayos con tapiz rodante con inclinación variable.

Los beneficios de Cilostazol sobre la ICD fueron menos favorables. En los 5 ensayos con resultados estadísticamente significativos, Cilostazol mejoró la ICD media con unos resultados entre 47 y 96 m. Esos cambios fueron entre 44 y 27 m mayores que los obtenidos con placebo. El efecto de Cilostazol varió entre 1,31 y 1,20 veces el de placebo.

CILOSTAZOL 100 mg/12h FRENTE PLACEBO: ICD (metros) y efecto estimado							
Estudio (semanas)	Nº pacientes (ITT)	Media inicio	Media final	Mejora	Dif Cil/pla	Efecto estimado (OR) [95% IC]	P
92-202 <sup>5</sup> (24)	Cil. (140)	70,4	137,9	67,5	44	1,31 [1,16 – 1,48]	0,0001
	Pla. (140)	72,4	95,5	23,1			
94-201 <sup>6</sup> (24)	Cil. (124)	62,7	109,8	47,1	27	1,22 [1,08 – 1,38]	0,0015
	Pla. (125)	67,8	87,7	19,9			
94-301 <sup>2,3</sup> (24)	Cil. (123)	77,7	130,0	52,3	16	1,01 [0,90 – 1,14]	0,8258 (NS)
	Pla. (122)	83,0	129,6	46,6			
96-202 <sup>7</sup> (24)*	Cil. (205)	124,1	217,7	93,6	37	1,23 [1,12 – 1,36]	0,0001
	Pla. (226)	128,6	202,2	73,6			
90-201 <sup>8</sup> (16)	Cil. (52)	71,2	112,5	41,3	41	1,35 [1,11 – 1,65]	0,0037
	Pla. (25)	77,7	84,6	6,9			
94-203 <sup>9</sup> (16)*	Cil. (119)	128,8	205,6	76,8	29	1,20 [1,06 – 1,36]	0,0049
	Pla. (120)	140,4	187,9	47,5			
93-201 <sup>10</sup> (12)*	Cil. (86)	133,8	194,5	60,7	5	1,08 [0,92 – 1,27]	0,3408 (NS)
	Pla. (89)	147,8	203,3	55,5			
95-201 <sup>2,3</sup> (12)	Cil. (60)	65,8	103,3	37,5	4	1,05 [0,89 – 1,24]	0,5727 (NS)
	Pla. (66)	68,4	102,3	33,9			

\*Ensayos con tapiz rodante con inclinación variable.

La figura siguiente muestra la mejoría en la ACD y en la ICD al final del estudio para cada uno de los ocho estudios obtenidos con Cilostazol y con placebo, expresado por mejora desde el inicio en porcentaje:



Los resultados frente a Pentoxifilina fueron contradictorios. De una parte, un ensayo demostró que el efecto de Cilostazol en la ACD y en la ICD era 1,16 y 1,13 veces superior, respectivamente, al de Pentoxifilina, con una mejora absoluta en la ACD de 107 m por 64 m de Pentoxifilina, y en la ICD de 37 m por 20 m<sup>7</sup>. Pero de otra parte, otro ensayo no publicado (94-301)<sup>2,3</sup>, no demostró diferencias significativas entre ambos, con mejora de la ACD de 86 m para Cilostazol y 87 m para Pentoxifilina<sup>3</sup>.

Cilostazol no se comparó con otros medicamentos empleados en el tratamiento de los síntomas de CI, ni con medidas no farmacológicas como el ejercicio físico programado. La eficacia de Cilostazol se ha valorado además en dos ensayos Fase IV. De una parte el estudio PACE 98-213, no publicado<sup>3</sup>, de 24 semanas de duración y un diseño similar a los anteriores, que incluyó Pentoxifilina como comparador activo. De otra, el ensayo CASTLE<sup>11</sup> con un objetivo más ambicioso pues pretendía analizar a largo plazo, 3,5 años, variables finales como la mortalidad por todas las causas en pacientes con CI. Lamentablemente ambos ensayos no aportaron nuevas evidencias sobre la eficacia de Cilostazol. El ensayo PACE mostró unas diferencias no significativas de Cilostazol respecto a placebo y Pentoxifilina sobre la ADC y la ICD. El estudio CASTLE, por su parte, se suspendió prematuramente a los 36 meses por una mortalidad más baja de la esperada y un número de abandonos superior al 60%, lo que limitaba, cuando no impedía la evaluación del efecto de Cilostazol sobre la mortalidad.

**EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>**

Las reacciones adversas más frecuentes en los ensayos clínicos fueron cefalea (>30%), diarrea y heces anormales (>15%), vértigo (10%), edema periférico (7%), palpitations (7%), taquicardia (4%) y arritmias (1,5%), todas con más frecuencia que con placebo<sup>3</sup>. Durante su comercialización se han notificado reacciones raras pero potencialmente graves tales como tendencia a hemorragias, trombocitopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, pancitopenia, anemia aplásica.

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>**

Cilostazol está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva; con insuficiencia renal grave; con insuficiencia hepática de moderada a grave; con una predisposición conocida a las hemorragias (úlceras pépticas activas, hemorragia cerebral, hipertensión mal controlada, retinopatía diabética proliferativa, etc.); con antecedentes de taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o ectópica ventricular multifocal, tratados adecuadamente o no, y con una prolongación del intervalo QTc. Del mismo modo el uso concomitante con inhibidores de CYP3A4 (cimetidina, eritromicina) o CYP2C19 (omeprazol, lansoprazol) y durante el embarazo y la lactancia está contraindicado. Se debe emplear con precaución en pacientes con ectopia auricular o ventricular y con fibrilación auricular o flutter auricular, así como cuando se emplee junto con sustratos de la CYP3A4 o CYP2C19 (cisaprida, midazolam, nifedipino y verapamilo). A diferencia del resto de los ensayos, el estudio CASTLE incluyó pacientes en tratamiento con aspirina (70%), clopidogrel (27%), warfarina (12%) y aunque no se observó un incremento en la incidencia

de problemas hemorrágicos, debe actuarse con precaución al administrar Cilostazol junto con antiagregantes y anticoagulantes.

**INTERACCIONES<sup>1</sup>**

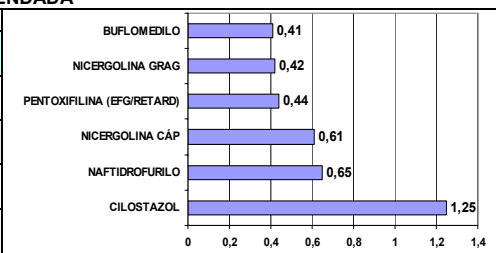
Los inhibidores de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2C19 aumentan la exposición a Cilostazol. La administración con las comidas aumenta las Cmax y el AUC de Cilostazol y, previsiblemente, la frecuencia de efectos adversos. Los antihipertensivos, antiagregantes y anticoagulantes pueden tener un efecto aditivo administrados junto con Cilostazol.

**CONCLUSIONES**

- El tratamiento de la CI debe tener como objetivo, no sólo aliviar sus síntomas, si no también detener la progresión de la enfermedad de base, evitar las complicaciones tromboticas y eliminar las lesiones. Comprenderá, por tanto, la modificación de los factores de riesgo, el fomento del ejercicio físico, el tratamiento farmacológico y la angioplastia y cirugía.
- El tratamiento farmacológico, al margen del destinado a los factores de riesgo asociados –antihipertensivos, hipoglucemiantes, hipolipemiantes– debe incluir los antiagregantes plaquetarios y, una serie de medicamentos de eficacia controvertida que pretenden mejorar la capacidad del paciente para realizar ejercicio.
- Cilostazol es un tratamiento frente a estos síntomas con propiedades antiagregantes, vasodilatadoras y antitrombóticas, que ha demostrado unos beneficios modestos en la mejora de la capacidad física de los pacientes frente placebo, cifrados en una revisión Cochrane en 49,7 m en la ADC (IC 95% 24,2 a 75,2 m) y en 31,1 m en la ICD (IC 95% 21,3 a 40,9 m)<sup>4</sup>, pero ha obtenido resultados contradictorios frente a Pentoxifilina y no se ha comparado con otras alternativas farmacológicas ni con la intervención más efectiva: el ejercicio físico programado y supervisado.
- Presenta un potencial de interacciones farmacológicas que complica su manejo en los pacientes a los que se destina.
- Su coste es mucho más elevado que otras alternativas.
- La Guía SIGN recomienda Cilostazol para el tratamiento de los síntomas relacionados con la CI como una alternativa más<sup>12</sup>. Mientras que la CHEST presenta Cilostazol como única alternativa cuando falle el ejercicio programado en pacientes con CI de moderada a grave y siempre que no sean candidatos a procedimientos quirúrgicos vasculares o endovasculares y desaconseja su uso en casos menos incapacitantes<sup>13</sup>.
- Por todo lo anterior Cilostazol no puede considerarse una alternativa de primera elección para las indicaciones autorizadas. NO APORTA VENTAJAS al arsenal terapéutico existente.

**COSTE TRATAMIENTO DÍA  
COSTE TRATAMIENTO DÍA DOSIS RECOMENDADA**

Principio Activo	Presentación (PVPE)	Dosis recomendada	COSTE (€)
<b>CILOSTAZOL:</b> Ekistol®; Pletal®	100 mg 56 comp (34,97)	200 mg	1,25
<b>BUFLOMEILO:</b> Lofton®	150 mg 50 comp (5,15)	600 mg	0,41
<b>NAFTIDROFURILO:</b> Praxilene®	100 mg 50 cáp (5,43)	600 mg	0,65
<b>NICERGOLINA:</b> Sermion®; Varson®	5 mg 45 grag (3,12) 5 mg 45 cáp (4,54)	30 mg	0,42 / 0,61
<b>PENTOXIFILINA:</b> EFG®; Hemovas®	400 mg 60 comp lib pro (8,85) 600 mg 60 comp retard (13,28)	1200 mg	0,44



**BIBLIOGRAFÍA**

1. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Ficha Técnica Pletal 100 mg. Disponible en URL: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=69562&formato=pdf&formulario=FICHAS>
2. Food and Drug Administration. Drug Approval Package. Pletal (Cilostazol) Tablets. Company: Otsuka Pharmaceutical Company, Ltd. Application No.: 20863. Approval Date: 1/15/1999. Disponible en URL: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/nda99/20863.cfm](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/nda99/20863.cfm)
3. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). Public Assessment Report. Mutual Recognition Procedure. PLETAL 100MG TABLETS PLETAL 50MG TABLETS UK/H/0292/001-2/E03 UK Licence No.: PL 11515/0001-2 OTSUKA PHARMACEUTICAL EUROPE LIMITED. Disponible en URL: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pla/documents/websitesources/con020797.pdf>
4. 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>. (Traducción de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
5. Beebe HG, Dawson DL, Cutler BS, Herd JA, Strandness DE Jr, Bortey EB, et al. A new pharmacological treatment for intermittent claudication: results of a randomized, multicenter trial. Arch Intern Med. 1999;159(17):2041-50.
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;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;109(7):523-30.
8. 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;98(7):678-86.
9. Money SR, Herd JA, Isaacssohn 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;27(2):267-74.
10. 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;18(12):1942-7.
11. 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(2):330-6.
12. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of peripheral arterial disease. A national clinical guideline [Internet]. Scottish Intercollegiate Guidelines Network 28; 2006 [access 15/1/2007]. Disponible en URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign89.pdf>
13. Sobel M, Verhaeghe R. Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133(6 Suppl):815S-43S.

**Gerencia de Atención Sanitaria de Melilla  
Comisión de Uso Racional del Medicamento**

Bueno Horcadas, A., Carrión Horcadas, J.L., López Cuevas, I., Martín Hurtado, A., Mora Morera, S., Rodríguez Clavero, A., Sarriá González, F.E., Serna Juan, S. y Val Carrascón, M<sup>a</sup> I.  
C/ General Polavieja, 47 – 52005 Melilla Tels. : 951320418 - 22



EDITA: © INSTITUTO NACIONAL DE GESTIÓN SANITARIA  
Subdirección General de Gestión Económica y Recursos Humanos  
Servicio de Recursos Documentales y Apoyo Institucional  
Alcalá, 56 – 28014 Madrid  
Depósito Legal: M-2387-2008 • ISSN: 1888-4598 • NIFO: 846-09-002-0