



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE
NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI



INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo:	CILOSTAZOL
Nombre comercial y presentaciones:	<ul style="list-style-type: none"> ▲ EKISTOL® (Lacer, S.A.) ▲ PLETAL® (Otsuka Pharmaceutical, S.A.) 100 mg 56 comprimidos (34,97 €)
Condiciones de dispensación:	Receta médica
Fecha de evaluación:	Noviembre 2009
Fecha de comercialización:	Abril 2009
Procedimiento de autorización:	Reconocimiento mutuo (país referencia RU)
Código ATC:	B01AC: agentes antitrombóticos inhibidores de la agregación plaquetaria excl heparina

INDICACIONES APROBADAS¹

El 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 (estadio II de la clasificación de Fontaine de enfermedad arterial periférica).

CONTRAINDICACIONES¹

- Insuficiencia renal grave: aclaramiento de creatinina \leq 25 ml/min
- Insuficiencia hepática moderada o grave
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Embarazo
- Pacientes con cualquier predisposición conocida a las hemorragias (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, así como pacientes con prolongación del intervalo QTc.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

El cilostazol es un inhibidor reversible de la fosfodiesterasa III, que presenta actividad antiagregante plaquetaria y vasodilatadora¹. Su mecanismo de acción no está del todo claro.

FARMACOCINÉTICA¹

Después de su administración oral, el 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-hidroxilado, 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'-trans-hidroxilado 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.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis recomendada de cilostazol es 100 mg dos veces al día. El cilostazol no debe administrarse junto con las comidas: debe tomarse 30 minutos antes o 2 horas después del desayuno y de la cena (su administración con las comidas aumenta las concentraciones plasmáticas máximas, lo que puede estar asociado a un incremento de la frecuencia de efectos adversos).

El efecto puede observarse transcurridas de 4 a 12 semanas de tratamiento.

EFICACIA CLÍNICA²⁻⁹

Hay publicados 6 ensayos de corta duración (12 a 24 semanas) que han evaluado la eficacia y seguridad del cilostazol en el tratamiento de la claudicación intermitente (rango de 81 a 698 pacientes). En 5 ensayos se comparó cilostazol (50 ó 100 mg dos veces al día) con placebo²⁻⁶, el sexto utilizó como comparador activo pentoxifilina (400 mg tres veces al día)⁷.

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* (SF-36) (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.

En los ensayos con placebo²⁻⁶, cilostazol 100 mg dos veces al día incrementó de forma significativa la distancia máxima caminada respecto al valor basal (intervalo de los ensayos incluidos: mínimo 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 metaanálisis⁸ de 7 ensayos clínicos que incluyó a más de 1.500 pacientes, se comparó cilostazol con placebo durante un periodo máximo de tratamiento de 24 semanas. El cilostazol a dosis de 100 mg dos veces al día 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 31,1 m (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 ó 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^{2,4,6}, aunque no hubo ninguna diferencia significativa en los componentes de salud percibida. Con respecto al cuestionario WIQ, en dos ensayos mejoró significativamente la percepción del paciente de la velocidad de caminata ($p < 0,05$) con cilostazol^{2,4}.

En el ensayo con pentoxifilina se comparó cilostazol 100 mg dos veces al día con pentoxifilina 400 mg tres veces al día y placebo en 698 pacientes durante 24 semanas⁷. En este estudio, se permitía la utilización de ácido acetilsalicílico a dosis inferiores a 81 mg/día. Los pacientes que recibieron cilostazol presentaron 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. La 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.

Existen dos ensayos no publicados incluidos en el documento de reconocimiento mutuo⁹ (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 dos veces al día ni pentoxifilina 400 mg tres 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.

Con los datos de estos últimos tres ensayos, **no se puede concluir que el cilostazol sea más eficaz que la pentoxifilina.**

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

SEGURIDAD

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 del ensayo y a la alta tasa de abandonos.

Reacciones adversas¹

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 (≥10%): cefalea, diarrea o disminución de la consistencia de las heces.
- Frecuentes (≥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 (≥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 (≥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 ≥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^{7,9}, 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.

Advertencias y precauciones¹

Debe advertirse a los pacientes que informen sobre cualquier episodio de hemorragia o aparición de hematomas durante el tratamiento.

Debido al efecto inhibitorio de la agregación plaquetaria del cilostazol, es posible que se produzca un incremento del riesgo de hemorragia asociado con una intervención quirúrgica (incluyendo intervenciones menores como la extracción dentaria). Si un paciente se va a someter a una intervención quirúrgica electiva y el efecto antiagregante plaquetario no es necesario, se debe discontinuar el tratamiento con el cilostazol 5 días antes de la intervención.

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 el cilostazol con cualquier otro agente capaz de disminuir la presión arterial, debido a la posibilidad de un efecto hipotensivo aditivo con una taquicardia refleja.

Se recomienda precaución al prescribir el cilostazol en pacientes con ectopia auricular o ventricular y pacientes con fibrilación o flutter auricular.

Interacciones¹

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. La administración concomitante de cilostazol y 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 dio como resultado 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 frecuente 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.

Utilización en situaciones especiales¹

- **Embarazo:** el cilostazol no debe utilizarse durante el embarazo.
- **Lactancia:** no se recomienda el uso del cilostazol durante la lactancia.
- **Insuficiencia renal:** no se requiere ajuste de la dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina de > 25 ml/min. El cilostazol está contraindicado en pacientes con un aclaramiento de creatinina ≤ 25 ml/min.
- **Insuficiencia hepática:** no se requiere ajuste de la dosis en pacientes con enfermedad hepática leve. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.
- **Niños:** no han sido establecidas aún la seguridad y la eficacia en esta población.
- **Ancianos:** no hay recomendaciones específicas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria¹

El cilostazol puede provocar mareo, debiendo los pacientes ser advertidos para proceder con cautela antes de conducir o utilizar máquinas.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador: pentoxifilina, naftidrofurilo, buflomedilo. No hay un fármaco con suficiente evidencia científica para considerarse comparador de elección para el tratamiento de los síntomas de la claudicación intermitente.

Eficacia: el cilostazol se ha comparado con la pentoxifilina, utilizada para el tratamiento sintomático de esta patología. De acuerdo con los resultados de los ensayos clínicos disponibles, no queda demostrado que el cilostazol sea más eficaz que la pentoxifilina. No se ha comparado con naftidrofurilo ni con buflomedilo.

Seguridad: INFERIOR O NO CONCLUYENTE. Respecto a la pentoxifilina, mayor proporción de efectos adversos, alguno de ellos grave, como las palpitaciones, además de cefaleas, diarreas o disminución de la consistencia de las heces. Por su farmacocinética, el cilostazol puede dar lugar a numerosas interacciones.

Pauta: SIMILAR.

Coste: SUPERIOR.

Principio Activo	Presentación	PVP (€)	Posología	Coste mensual (€)
Cilostazol	EKISTOL® 100 mg 56 comp PLETAL® 100 mg 56 comp	34,97 €	100 mg/12 h	37,47 €
Naftidrofurilo	Praxilene® 100 mg 50 caps	5,43 €	100-200 mg/8 h	9,77 - 19,55 €
Pentoxifilina	Pentoxifilina 400 mg 60 comp lib prolongada EFG	8,85* €	400 mg/8-12 h	8,85 - 13,28 €
Buflomedilo	Lofton 150 mg 50 comp	5,15 €	300-600 mg/día	6,18 - 12,36 €

Fuente: Nomenclátor Digitalis. Instituto de Gestión Sanitaria. Noviembre 2009. * Precio de Referencia

LUGAR EN TERAPÉUTICA

El tratamiento de la claudicación intermitente 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^{8,11}.

Existe una evidencia clara de que los programas de ejercicio físico supervisado constituyen el mejor tratamiento en los pacientes con claudicación intermitente ya que reducen el riesgo cardiovascular y mejoran los síntomas de la claudicación^{11,12}.

Entre los fármacos utilizados para el tratamiento sintomático de la claudicación intermitente se encuentran pentoxifilina, naftidrofurilo y buflomedilo. El beneficio de estos fármacos es limitado. Dos metaanálisis de ensayos con pentoxifilina mostraron un aumento leve en la distancia de caminata, pero en otros estudios no se observaron beneficios frente a placebo, por lo que dado la limitación de los datos existe un nivel de recomendación bajo para su uso en la claudicación intermitente^{11,12}. Con naftidrofurilo se consiguió un aumento significativo en la distancia recorrida sin dolor (no en la distancia máxima) y una mejoría en la calidad de vida^{8,12}. Respecto a buflomedilo, hay pocas pruebas disponibles para evaluar su eficacia en la claudicación intermitente. La mayoría de los ensayos se excluyeron debido a la mala calidad. Dos ensayos mostraron resultados moderadamente positivos; éstos se ven afectados por el sesgo de publicación, ya que se sabe de al menos otros cuatro estudios no publicados, irre recuperables y no concluyentes. El beneficio de buflomedilo es pequeño con relación a las cuestiones de inocuidad y el estrecho rango terapéutico¹³.

El cilostazol ha demostrado mejorar la distancia máxima caminada y la distancia recorrida sin dolor respecto a placebo en pacientes con claudicación intermitente. En la evaluación de la calidad de vida (medida como variable secundaria con cuestionarios específicos), el cilostazol ha obtenido una mejora en la función física pero no en el estado de salud percibida de los pacientes. Se desconoce el efecto del cilostazol en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular.

El cilostazol sólo se ha comparado con la pentoxifilina y, sobre la base de los ensayos clínicos disponibles, no se ha demostrado que el cilostazol sea más eficaz que la pentoxifilina.

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, palpitations, 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 cardiaca congestiva.

En resumen, el cilostazol se une al arsenal terapéutico para el tratamiento sintomático de la claudicación intermitente sin mejorar los limitados resultados que se obtienen con otros fármacos.

CONCLUSIÓN

El cilostazol es un inhibidor reversible de la fosfodiesterasa III, que presenta actividad antiagregante y vasodilatadora, indicado para mejorar la distancia máxima y exenta de dolor que pueden caminar pacientes que presenten claudicación intermitente.

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, palpitations, taquicardia y arritmias.

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

FRASE RESUMEN: “El cilostazol se une al arsenal terapéutico para el tratamiento sintomático de la claudicación intermitente sin mejorar los limitados resultados que se obtienen con otros fármacos”.

CALIFICACIÓN: “NO SUPONE UN AVANCE TERAPEUTICO”.

Posibilidades de calificación:

Aporta en situaciones concretas: ★

Importante mejora terapéutica: ★★★

No supone un avance terapéutico: ●

Modesta mejora terapéutica: ★★

No valorable: información insuficiente ??

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos a la Unidad de Farmacovigilancia.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellanad. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Pletal®. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/>
2. 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.
3. 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.
4. 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
5. Elam MB, Heckman J, Crouse JR, Hunninghake DB, Herd JA, Davidson M, et al. 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, 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 Mar-Apr;36(2):83-91.
7. 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.

8. 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.).
9. 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>.
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. 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.).

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end- point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Dawson DL. Am J Med. 2000; 109(7):523-30.</p> <p>Ref. 7</p> <p>Financiado por Otsuka Pharmaceuticals.</p>	<p>Estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego controlado con placebo.</p> <p>Objetivo principal: evaluar la eficacia y seguridad relativas del cilostazol y la pentoxifilina en el tratamiento de la claudicación intermitente.</p> <p>Duración: 24 semanas.</p>	<p>698 pacientes con síntomas de moderados a severos de claudicación intermitente los seis meses previos. Enfermedad arterial periférica confirmada. Distancia caminada hasta aparición de dolor igual o mayor de 53,6m. Máxima distancia de caminata menor o igual a 537,6m.</p> <p>Criterios de exclusión: Pacientes con enfermedad de Buerger's, isquemia crítica, reconstrucción quirúrgica o endovascular de las extremidades inferiores o simpatectomía en los tres meses anteriores. Capacidad limitada para el ejercicio debido a otros factores distintos a la claudicación intermitente.</p> <p>Fármacos no permitidos: Anticoagulantes, otros antiagregantes excepto aspirina a dosis menores de 81 mg/día. AINE, excepto ibuprofeno hasta 1.200 mg/día.</p>	<p>- Cilostazol 100mg dos veces al día (n=227) - Pentoxifilina 400mg tres veces al día (n=232) - Placebo (n=239)</p>	<p>Variable principal* -Cambio respecto al valor basal en la máxima distancia de caminata.</p> <p>*Se utilizaron pruebas en cinta sin fin.</p> <p>Seguridad: Abandonos.</p> <p>Registro de efectos adversos.</p>	<p>Cilostazol 100: 107 m (54%) Pentoxifilina 400: 64 m (30%) Placebo: 65 m (34%) (p=0,0005): cilostazol vs pentoxifilina (p=0,0002): cilostazol vs placebo p=0,82 n.s entre pentoxifilina y placebo.</p> <p>(porcentaje de aumento respecto a la situación basal en la máxima distancia caminada por los pacientes)</p> <p>abandonos EA: similar para ambos tratamientos Cilostazol 100: 36/227 (16%) Pentoxifilina 400: 43/232 (19%)</p> <p>EA significativamente más frecuentes en el grupo de cilostazol que en el de pentoxifilina o placebo:</p> <p>Dolor de cabeza: Cilostazol 100: 28% Pentoxifilina 400: 11% Placebo: 12% (p<0,001)</p> <p>Diarrea: Cilostazol 100: 19% Pentoxifilina 400: 8% Placebo: 5% (p<0,001)</p> <p>Disminución de la consistencia de las heces Cilostazol 100: 15% Pentoxifilina 400: 5% Placebo: 3% (p<0,001)</p> <p>Palpitaciones Cilostazol 100: 17% Pentoxifilina 400: 2% Placebo: 1% (p<0,001)</p>	<p>Total: 5 puntos</p> <p>-Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. apropiada: 1 -Enmascaram: 1</p> <p>Pérdidas: 159 (22,7%) fueron similares en los grupos de cilostazol (27%) y pentoxifilina (26%) pero significativamente mayores que en el grupo placebo (16%).</p>

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end- point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Hiatt WR. J Vasc Surg. 2008; 47(2):330-336.</p> <p>Ref. 10</p> <p>Financiado por Otsuka America Pharmaceutical</p>	<p>Estudio en fase 4 (postautorización), aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo.</p> <p>Objetivo principal: Evaluar el efecto a largo plazo de cilostazol sobre la seguridad y mortalidad en pacientes con claudicación intermitente secundaria a enfermedad arterial periférica (solicitud de la FDA).</p> <p>Duración hasta 3,5 años.</p>	<p>1.435 pacientes ≥ 17 años con historia de claudicación intermitente secundaria a enfermedad arterial periférica. Se incluyeron pacientes en tratamiento con aspirina, clopidogrel, pentoxifilina o anticoagulantes.</p> <p>Criterios de exclusión: Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, uso anterior o actual de cilostazol, uso de fármacos experimentales en los últimos 30 días, consumo de zumo de pomelo, incumplidores del periodo de prueba de 30 días previos al ensayo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva descompensada (sí se incluyeron aquellos con historia de insuficiencia cardíaca congestiva estable).</p>	<p>- Cilostazol 100mg dos veces al día (n=717)</p> <p>- Placebo (n=718)</p> <p>(Se podía reducir la dosis a la mitad debido a la aparición de efectos que comprometieran la continuidad en el ensayo: 16% con placebo, 15% con cilostazol)</p> <p>Mediana de duración: cilostazol: 537 días, placebo: 558,5 días</p>	<p>Variable principal Mortalidad por todas las causas</p> <p>Mortalidad cardiovascular (análisis post hoc)</p> <p>Incidencia de efectos adversos. EA graves. EA hemorrágicos.</p>	<p>Cilostazol: 49 muertes Placebo: 52 muertes RR: 0,94 (IC95% 0,64 a 1,39, p=0,77)</p> <p>Cilostazol 100 mg: 28 muertes Placebo: 33 muertes RR: 0,85 (IC95% 0,52 a 1,41, p=0,53)</p> <p>Abandonos: 68% con cilostazol y 64% con placebo, principalmente por retirada del consentimiento (16%), efectos adversos (18%).</p> <p>Dolor de cabeza: Cilostazol: 10,5% Placebo: 4,9%</p> <p>Palpitaciones Cilostazol: 5,3% Placebo: 2,5%</p> <p>Diarrea: Cilostazol: 10,9% Placebo: 6,7%</p> <p>Bronquitis Cilostazol: 3,2% Placebo: 5,2%</p> <p>EA graves: Disnea (1% vs 0,4%), accidente cerebrovascular (1% vs 2,1%), estenosis de la arteria carótida (0,7% vs 1,5%), oclusión de la arteria femoral (0,4 vs 1,0%), parada cardíaca (0,3% vs 1,0%).</p> <p>EA que provocaron el abandono: Edema (1,4% vs 0%), cefalea (2,1% vs 0,3%), diarrea (2,8% vs 0,7%)</p> <p>EA hemorrágicos: 2,5% vs 3,1%</p>	<p>Total: 3 puntos</p> <p>-Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. apropiada: 0 -Enmascaram: 0</p>

<p>Estudio PACE (ensayo no publicado)</p> <p>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/web_siteresources/con020797.pdf).</p> <p>Ref. 9</p>	<p>Estudio en fase 4 (postautorización), aleatorizado, multicéntrico, controlado con placebo.</p> <p>Objetivo principal: Comparar la eficacia y seguridad de cilostazol con pentoxifilina y placebo en pacientes con claudicación intermitente moderada a grave.</p> <p>Duración: 24 semanas</p>	<p>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.</p> <p>Criterios de exclusión: No se especifican.</p>	<p>- Cilostazol 100 mg dos veces al día (n=261) - Pentoxifilina 400 mg tres veces al día (n=262) - Placebo (n=262)</p>	<p>Variable principal*: -Cambio respecto al valor basal en la máxima distancia de caminata.</p> <p>*Se utilizaron pruebas en cinta sin fin.</p> <p>Seguridad: Incidencia de efectos adversos, EA graves, abandono por EA y muertes.</p>	<p>Cilostazol 100 mg: 60,4 ± 108 m (43,6%) (ns respecto a placebo) (ns respecto a pentoxifilina) Pentoxifilina 400 mg: 75,6 ± 148,5 m (51,2%) (ns respecto a placebo) Placebo: 59,0 ±137,7 m (41,4%)</p> <p>(porcentaje de aumento respecto a la situación basal en la máxima distancia caminada por los pacientes)</p> <p>Abandonos: 31,3%: cilostazol 35,4%; pentoxifilina 31,5%; placebo 26,9%.</p> <p>Abandonos por EA (global 19,1%): Cilostazol 100 mg: 24,6% Pentoxifilina 400 mg: 19,2% Placebo: 13,5%.</p> <p>Más pacientes con cilostazol 100 mg que con placebo abandonó el tratamiento por cefalea, diarrea, taquicardia y palpitaciones.</p> <p>EA: Cilostazol 100 mg: 51,5% Pentoxifilina 400 mg: 40,0% Placebo: 30,4%</p> <p>Cefalea: Cilostazol 100: 16,5% Pentoxifilina 400: 10,8% Placebo: 6,2</p> <p>Diarrea: Cilostazol 100: 13,1% Pentoxifilina 400: 11,2% Placebo: 6,2%</p> <p>Palpitaciones Cilostazol 100: 10% Pentoxifilina 400: 1,5% Placebo: 2,7%</p> <p>Otros EA con mayor incidencia en el grupo de cilostazol vs placebo: taquicardia, edema periférico y disminución de la consistencia de las heces.</p> <p>EA graves (global 1,4%), similar entre grupos: Cilostazol 100 mg: 1,5% Pentoxifilina 400 mg: 1,5% Placebo: 1,2% 3 muertes en el grupo de pentoxifilina y 2 en el de placebo.</p>	
---	--	--	--	---	---	--

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end- point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Estudio 21-94-301 (ensayo no publicado)</p> <p>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/web_siteresources/con020797.pdf).</p> <p>Ref. 9</p>	<p>Objetivo: comparar cilostazol con pentoxifilina y con placebo.</p> <p>Este estudio no tiene potencia suficiente para detectar diferencias entre cilostazol y pentoxifilina.</p> <p>Duración 24 semanas.</p>	<p>370 pacientes ≥40 años con enfermedad vascular periférica en las piernas y sin cambios en los síntomas en los tres meses anteriores.</p>	<p>- Cilostazol 100mg dos veces al día - Pentoxifilina 400mg tres veces al día - Placebo</p> <p>Aleatorización 1:1:1</p>	<p>Variable principal: - Cambio respecto al valor basal en la máxima distancia de caminata.</p> <p>Variable secundaria: - Cambio respecto al valor basal en la distancia caminada hasta la aparición de dolor.</p> <p>Seguridad</p>	<p>Cilostazol 100: incremento 6% respecto a placebo ajustado al valor basal p=0,36 (n.s) Pentoxifilina incremento 1% respecto a placebo ajustado al valor basal</p> <p>Cilostazol 100: 52 m Placebo: 37 m p=0,83 (n.s) Pentoxifilina 400: 47 m</p> <p>Abandonos por EA: 24-27% para los tratamientos activos 11% en el grupo placebo principalmente dolor de cabeza y alteraciones gastrointestinales</p>	