

El cilostazol es un nuevo compuesto que podría ser útil para el tratamiento de la enfermedad vascular periférica crónica y para aliviar los síntomas de claudicación intermitente.

**Mecanismo de acción:** Es un inhibidor de la fosfodiesterasa III, que aumenta los niveles intracelulares de AMP cíclico en las plaquetas, con lo cual inhibe la agregación plaquetaria estimulada por sustancias como el ADP, colágeno, epinefrina, ácido araquidónico y tromboxano A<sub>2</sub> y produce vasodilatación. También podría aumentar el flujo sanguíneo dérmico, y la vasodilatación con hiperemia reactiva en los pacientes con enfermedad arterial periférica de miembros inferiores. Es por ello que podría ser útil en el manejo de las úlceras cutáneas<sup>2</sup>.

También se han observado efectos sobre el perfil lipídico como el aumento del colesterol HDL y la disminución de las concentraciones de triglicéridos y LDL<sup>3</sup>. El mecanismo de acción de este efecto no se conoce y no tiene aún una eficacia clínica establecida.

**Evidencia de Efectividad:** Se realizaron varios ensayos aleatorizados controlados doble ciego (ECAs) evaluando la efectividad del cilostazol para el tratamiento sintomático de la claudicación intermitente; en general estos incluyeron pocos pacientes o fueron de corta duración. En esta nota describiremos tres ECAs publicados. El primero de ellos<sup>2</sup> es un ensayo que evaluó la eficacia del cilostazol para el tratamiento de la claudicación intermitente estable de moderada a severa. Incluyó 81 pacientes (62 hombres, 19 mujeres) de tres centros que fueron aleatorizados a 12 semanas de tratamiento con 100mg cada 12hs de cilostazol vía oral o a placebo. Los resultados primarios medidos fueron: distancia de claudicación inicial (DCI) y distancia de caminata máxima o distancia de claudicación absoluta (DCA). Los resultados secundarios fueron la presión en los tobillos, evaluaciones subjetivas del beneficio por los pacientes y médicos; y la seguridad. El tratamiento mostró un incremento del 35% en la DCI ( $p < 0,01$ ) y del 41% en la DCA ( $p < 0,01$ ). No hubo diferencias significativas en los índices tobillo/brazo en reposo y post-ejercicio. Las evaluaciones subjetivas de los pacientes y los médicos corroboraron la mejoría en el desarrollo de la caminata observado en el grupo cilostazol.

El segundo estudio<sup>4</sup> incluyó 516 pacientes mayores de 40 años con diagnóstico de claudicación intermitente estable moderada a severa y sintomática, que fueron aleatorizados a tres ramas: 100mg o 50mg de cilostazol dos veces por día vía oral o placebo durante 24 semanas.

Los resultados incluyeron distancia libre de dolor y distancia máxima de caminata, también se evaluaron las medidas de calidad de vida global por médico y paciente, y análisis de sobrevida de morbilidad y mortalidad cardiovascular y por todas las causas. Los resultados fueron: el grupo cilostazol 100mg 2x día tuvo una mejoría del 51% en la distancia de caminata máxima ( $p < 0,001$  vs placebo); el grupo 50mg 2x día mejoró un 38% ( $p < 0,001$  vs placebo). Esto implica un aumento en la distancia caminada de 129,7m al inicio a 258,8m a las 24 semanas de tratamiento con cilostazol 100mg 2xd; y de 131,5 a 198,8m para el grupo de 50mg 2xdía. El cambio medio de la distancia caminada libre de dolor aumentó en un 59% ( $p < 0,001$ ) y un 48% ( $p < 0,001$ ) en los grupos de 100mg 2xdía y de 50mg 2xdía, respectivamente.

El tercer estudio<sup>5</sup> evaluó la eficacia relativa y la seguridad del cilostazol comparado con pentoxifilina, droga habitualmente utilizada para el tratamiento de la enfermedad arterial periférica. Se incluyeron 698

pacientes que fueron aleatorizados a recibir 100mg 2xdía oral de cilostazol, 400mg 3xdía oral de pentoxifilina, o placebo durante 24 semanas. Los resultados fueron: la distancia de caminata máxima media fue mejor en el grupo cilostazol que en los otros dos grupos (aumento del 54%, 107m con respecto al inicio del estudio,  $p > 0,001$ ). La mejoría del grupo pentoxifilina y placebo fueron similares: para el grupo pentoxifilina fue del 30% (aumento de 64m con respecto al inicio), y en el grupo placebo el aumento fue del 34% (incremento de 65m con respecto al inicio) ( $p = 0,82$  entre ambos).

**Efectos Adversos:** Aunque frecuentes (cerca del 50%), son en general leves: cefalea, diarrea, palpitaciones, dolor musculoesquelético, mareos y edema periférico.

**Dosificación:** Comenzar el tratamiento con 50 mg dos veces por día y luego aumentarlo a la dosis de mantenimiento de 100mg cada 12 hs vía oral.

**Interacciones:** No existen interacciones de importancia. Se puede administrar con Aspirina y warfarina sin aumentar los efectos adversos hemorrágicos.<sup>6,7</sup>

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al cilostazol. Cuadros hemorrágicos: hemofilia, hemorragia digestiva alta, hemoptisis, hemorragia vítrea y otros sangrados mayores. Embarazo o su posibilidad y lactancia.

**Conclusión:** La claudicación intermitente es el reflejo de un proceso arterioesclerótico generalizado que produce un incremento de la morbimortalidad cardiovascular, principalmente debido a infarto agudo de miocardio y/o accidente cerebrovascular. Dependiendo de cuál sea el objetivo del tratamiento, si aliviar los síntomas, detener la progresión de la enfermedad o eliminar la lesión estenosante; es muy importante focalizarse primariamente en el manejo y control de los factores de riesgo cardiovasculares modificables como: dejar de fumar, control de la hipertensión, la dislipidemia, la diabetes, bajar de peso y combatir el sedentarismo; a pesar que su el valor de algunos sea aún controvertido para la enfermedad arterial periférica. De ellas las más probadas y efectivas en pacientes con claudicación intermitente son el cese del tabaquismo y el entrenamiento físico.

Con respecto al tratamiento farmacológico, se han probado varias drogas con distintos efectos; de las cuales el cilostazol parece ser la más nueva y efectiva para la mejoría de los síntomas; especialmente para aumentar la distancia caminada libre de dolor y la distancia máxima caminada. A pesar de que un ensayo mostró un beneficio estadísticamente significativo en relación a la pentoxifilina, queda la duda de la importancia clínica de esta diferencia de 40 metros en la distancia de caminata máxima. Otros efectos, especialmente a nivel del perfil lipídico, se están estudiando para evaluar qué impacto clínico posee. Por último, son necesarios estudios adicionales, con un seguimiento más prolongado, para confirmar su eficacia y evaluar la seguridad a largo plazo. Cabe recordar las conclusiones de un reciente meta-análisis<sup>8</sup>: aunque no hubo estudios de comparación directa de ejercicio con drogas, el entrenamiento físico fue una intervención mucho más efectiva que las drogas (en este caso pentoxifilina), con un beneficio clínico leve. Sería interesante un ECA que compare ejercicio físico, pentoxifilina y cilostazol para aclarar más sus efectos relativos.

**Dra. Gabriela Lewin** [ Unidad de Medicina Familiar y Preventiva. Hospital Italiano de Buenos Aires. ]

### Referencias

- 1) Doval HC, Tajer CD. Evidencias en Cardiología: "De los Ensayos Clínicos a las Conductas Terapéuticas". Ed. GEDIC. 2000. P:341-42.
- 2) Dawson DL, Cutler BS, Meissner MH, et al. Cilostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication. Results from a multicenter, randomized, prospective, double-blind trial. *Circulation* 1998;98:678-686.
- 3) Elam MB, Heckman J, Crouse JR, et al. Effect of the novel antiplatelet agent cilostazol on plasma lipoproteins in patients with intermittent claudication. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1942-47.
- 4) Beebe HG, Dawson DL, Cutler BS, et al. A new pharmacological treatment for intermittent claudication: results of a randomized, multicenter trial. *Arch Intern Med* 1999;159(1):2041-50.
- 5) Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med* 2000;109(7):523-30.
- 6) Mallikaarjun S, Braner SL. Effect of cilostazol on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. *Clin Pharmacokinet* 1999;37(2):79-86.
- 7) Mallikaarjun S, Forbes WP, Braner SL. Interaction potential and tolerability of the coadministration of cilostazol and aspirin. *Clin Pharmacokinet* 1999;37(2):87-93.
- 8) Girolami B, Bernardi E, Prins MH, Ten Cate JW, Hettiarachchi R, Prandoni P, Girolami A, Buller HR. Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, or naftrolyl: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999 Feb 22;159(4):337-45.