

INFORME DE EVALUACIÓN CILOSTAZOL

NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO

| | |
|--|---|
| Principio activo | CILOSTAZOL |
| Nombre comercial y presentaciones | <p>▲ EKISTOL[®] (Lacer, S.A.) ▲ PLETAL[®] (Otsuka Pharmaceutical, S.A.) 100 mg 56 comprimidos (34,97 €)</p> |
| Grupo terapéutico | C04AX: Otros vasodilatadores periféricos |
| Condiciones de dispensación | Con receta médica |
| Procedimiento de autorización | Reconocimiento mutuo |
| Fecha de comercialización | Abril 2009 |
| Fecha de evaluación | Noviembre 2009 |

INDICACIONES¹

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 (estado II de la clasificación de Fontaine de enfermedad arterial periférica).

MECANISMO DE ACCIÓN

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

EFICACIA CLÍNICA

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 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 (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.

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 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 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 aspirina 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 64,4 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.

Existen dos ensayos no publicados incluidos en el documento de reconocimiento mutuo⁸ (país de referencia: Reino Unido) que comparan cilostazol con pentoxifilina, uno de ellos diseñado para la comparación directa de cilostazol vs pentoxifilina pero con un grupo placebo (ensayo en fase IV, n=785), el otro para comparar cilostazol con placebo y con un tercer brazo de pentoxifilina (n=370). En ninguno de los dos ensayos cilostazol 100 mg 2 veces al día fue más eficaz que pentoxifilina 400 mg 3 veces al día, ni ninguno de los dos fueron más eficaces que placebo respecto a la distancia máxima caminada. En

el primero se incrementó la distancia en un 44% para el cilostazol, 51% para pentoxifilina y 42% para el placebo, en el segundo se observaron unos incrementos del 35% para el cilostazol, 25% pentoxifilina y 15% para el placebo. En estos ensayos el porcentaje de abandonos del grupo de cilostazol a pesar de la corta duración, fue mayor del 20%.

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

En un metaanálisis⁹ 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) Este efecto fue menor en pacientes con diabetes que en pacientes no diabéticos¹.

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^{2,4,6}, 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^{2,4}.

Se ha realizado un estudio en fase 4 (estudio CASTLE - Cilostazol: A Study in Long-term Effects -)^{10,8}, solicitado por la FDA, para determinar los efectos a largo plazo de 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 aspirina, 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 variable principal fue la mortalidad total y como variables secundarias se incluyó la morbimortalidad cardiovascular, los cambios en el estadio de la clasificación de Fontaine de la enfermedad arterial periférica y los cambios en el índice brazo tobillo. 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. No hubo tampoco diferencias en ninguna de las variables secundarias.

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.

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

SEGURIDAD

En el único ensayo a largo plazo se produjo un importante número de abandonos lo que produce serias dudas sobre su tolerabilidad a largo plazo^{6,10}

➤ 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 $\geq 10\%$: 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, hiperglicemia, 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.

Cilostazol de por sí puede entrañar un riesgo mayor de hemorragias, pudiendo este riesgo verse incrementado por la administración concomitante de otros fármacos con este potencial.

Las reacción adversa que provocaron la suspensión del tratamiento en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con cilostazol fue cefalea palpitación y diarrea. En el ensayo a largo plazo¹⁰ también la aparición de edemas.

Comparado con pentoxifilina^{7,8}, 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.

➤ **Contraindicaciones¹**

Hipersensibilidad conocida a cilostazol o a alguno de sus excipientes.

Insuficiencia renal grave: Aclaramiento de creatinina ≤ 25 ml/min.

Insuficiencia hepática moderada o grave.

Insuficiencia cardíaca congestiva.

Embarazo.

Pacientes con cualquier predisposición conocida a las hemorragias (p. ej., úlceras pépticas activas, hemorragia cerebral, retinopatía diabética proliferativa, hipertensión arterial mal controlada).

Pacientes con antecedentes de taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o ectopia ventricular multifocal, independientemente de si están siendo tratados, así como pacientes con prolongación del intervalo QTc.

➤ **Precauciones especiales de uso¹**

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 de 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 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 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 cilostazol en pacientes con ectopia auricular o ventricular y pacientes con fibrilación o flutter auricular.

➤ **Utilización en situaciones especiales**¹

Embarazo: Cilostazol no debe utilizarse durante el embarazo.

Lactancia: No se recomienda el uso de cilostazol durante la lactancia.

Insuficiencia renal: No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina de > 25 ml/min. 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.

➤ **Interacciones**¹

Aspirina : 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 aspirina sola. No hubo tendencia aparente hacia una incidencia mayor de efectos adversos hemorrágicos en pacientes que tomaban cilostazol y aspirina en comparación con pacientes que tomaban placebo y dosis equivalentes de aspirina.

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 sólo 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). Cilostazol es metabolizado extensamente por enzimas CYP, especialmente CYP3A4 y CYP2C19 y en grado menor CYP1A2. Los medicamentos 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 tener el potencial de realzar los efectos indeseables de cilostazol. Puede considerarse una reducción de la dosis a 50 mg de cilostazol, 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, halofantrina, 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.

➤ **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria¹**

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.

Eficacia:

SIMILAR. Aunque no hay un fármaco con suficiente evidencia científica para considerarse comparador de elección para el tratamiento de elección para los síntomas de la CI, cilostazol se ha comparado con pentoxifilina, utilizado para el tratamiento sintomático de esta patología. De acuerdo a los resultados de los ensayos clínicos disponibles, no queda demostrado que cilostazol sea más eficaz que pentoxifilina. No se ha comparado con naftidrofurilo o buflomedilo.

Seguridad:

INFERIOR O NO CONCLUYENTE. Respecto a 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, cilostazol puede dar lugar a numerosas interacciones.

Pauta:

SIMILAR.

Coste:

SUPERIOR.

| Principio Activo | Presentación | PVP (€) | Posología | Coste mensual(€) |
|------------------|---|---------|----------------|------------------|
| Cilostazol | EKISTOL [®] 100 mg 56 comprimidos | 34,97 € | 100 mg/12 h | 37,46 € |
| | PLETAL [®] 100 mg 56 comprimidos | 34,97 € | | |
| Pentoxifilina | Pentoxifilina 400 mg 60 comp lib prolongada EFG | 8,85* € | 400 mg/8 h | 13,27 € |
| Naftidrofurilo | Praxilene [®] 100 mg 50 caps | 5,43 € | 100-200 mg/8 h | 9,77- 19,55 € |
| 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 (CI) 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 9,11. Los programas de ejercicio físico supervisado constituyen el mejor tratamiento en los pacientes con CI, al reducir el riesgo cardiovascular y mejorar los síntomas de la claudicación 11,12. Entre los fármacos utilizados para el tratamiento sintomático de la CI se encuentran la pentoxifilina, el naftidrofurilo y el buflomedilo que proporcionan un beneficio muy modesto.

El 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%.

Los pacientes con claudicación intermitente son pacientes polimedcados que presentan un alto riesgo cardiovascular. Este medicamento presenta frecuentemente efectos adversos cardiovasculares, numerosas contraindicaciones y precauciones además de interaccionar 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.

CONCLUSIONES

El cilostazol es un antiagregante indicado en pacientes con claudicación intermitente para aumentar la distancia caminada.

No ha demostrado ser más eficaz que pentoxifilina en el incremento de la distancia máxima caminada.

En los ensayos, la incidencia y los abandonos por efectos adversos fueron elevados. Los más frecuentes son cefalea y diarrea. A nivel cardiovascular son frecuentes vértigo, edema, palpitaciones, taquicardia y arritmias.

Presenta numerosas interacciones potencialmente graves con otros fármacos de uso en estos pacientes como: hipotensores, anticoagulantes, antiagregantes o inhibidores de la bomba de protones.

FRASE RESUMEN: **“Importantes riesgos y baja tolerabilidad para un modesto beneficio”.**

CALIFICACIÓN:

“NO SUPONE AVANCE TERAPEUTICO”.

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.

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 información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

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

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, double-blind 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.).

Anexo 2. Tabla de Síntesis de la evidencia

| 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) |
|---|---|--|--|---|---|--|
| Ref. 2 Beebe HG. Arch Intern Med.1999;159 :2041-2050 Financiado en parte por Otuka America Pharmaceutica l Inc, Rockville, Md. | Estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego controlado con placebo Objetivo principal: Evaluar la eficacia y seguridad del cilostazol en el tratamiento de la claudicación intermitente Duración: 24 semanas. | 516 pacientes ≥40 años con al menos 6 meses de historia de claudicación intermitente secundaria a enfermedad arterial periferica oclusiva. Criterios de exclusión: dolor isquémico en el resto. Obesidad, mujeres en edad fértil, hipertensión, neoplasia maligna metastásica, enfermedad cardíaca que limite el ejercicio, historia de sangrados o uso concomitante de antiagregantes, anticoagulantes, vasoactivos o AINE. | - Cilostazol 100mg dos veces al día (n=175) - Cilostazol 50mg dos veces al día (n=171) - Placebo (n=170) | Variables principales*: -Cambio respecto al valor basal en la máxima distancia de caminata. - Cambio respecto al valor basal en la distancia caminada hasta la aparición de dolor. *Se utilizaron pruebas en cinta sin fin para evaluarlas. Seguridad: Registro de | Cilostazol 100:129m(51%) (p≤0,001) Cilostazol 50:67,3m (38%) (p<0,001) Placebo: 26,8m(15%) (porcentaje de aumento en la máxima distancia caminada, p referida a este porcentaje) Cilostazol 100:67,5m(59%) (p<0,001) Cilostazol 50:48,6(48%) (p<0,001) Placebo: 23,1m(20%) (porcentaje de aumento en la máxima distancia caminad, p referida a este porcentaje) abandonos EA: 75 pacientes (14,5%) con igual distribución en los tres grupos No hubo diferencias en los | Total: 5 puntos -Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. apropiada: 1 -Enmascaram: 1 pérdidas :18,9% |

| | | | | | | |
|--|--|--|--|---------------------------------|--|--|
| | | | | efectos adversos. Abandonos. | grupos en el combinado de morbilidad cardiovascular y mortalidad por cualquier causa. - EA más frecuentes ($\geq 10\%$ y significativamente superior a placebo): dolor de cabeza, disminución de la consistencia de las heces, diarrea y palpitaciones. | |
|--|--|--|--|---------------------------------|--|--|

| 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) |
|---|---|---|--|---|--|--|
| Ref. 3 Dawson DL. Circulation.19 98;98:678-686 | Estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego controlado con placebo. Objetivo principal: Evaluar la eficacia y seguridad del cilostazol en la mejora de los síntomas de la claudicación intermitente Duración: 12semanas. | 81 pacientes ≥ 40 años con síntomas estables de claudicación intermitente secundaria a enfermedad arterial periférica (los síntomas debían estar presentes durante seis ó más meses y no haber sufrido cambios significativos los últimos tres) con una distancia inicial de claudicación en pruebas de cinta sin fin entre 30 y 200m y diagnóstico confirmado de enfermedad arterial oclusiva de las extremidades inferiores. | Cilostazol 100mg dos veces al día (n=54) - Placebo (n=27) | Variables principales*: -Cambio respecto al valor basal en la máxima distancia de caminata. - Cambio respecto al valor basal en la distancia caminada hasta la aparición de dolor. *Se utilizaron pruebas en cinta sin fin para evaluarlas. | Cilostazol 100: 88,9m(30,5%) (p=0,002)* Placebo: -16,9m(-9,3%) (porcentaje de aumento en la máxima distancia caminada) *p referida a la distancia en m. Cilostazol 100: 42,6m (31,7%) p=0,007* Placebo: 3,5m (-2,5%) (porcentaje de aumento en la máxima distancia caminada) *p referida a la distancia en m. abandonos EA: 1 (3,7%) en el grupo placebo y 5(9,3%) en el de cilostazol EA más frecuentes. | Total: 3 puntos -Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. apropiada: 0 -Enmascaram: 0 pérdidas : 15/81=18,5% |

| | | | | | | |
|--|--|--|--|--|---|--|
| | | <p>Criterios de exclusión: Extremidad con isquemia crónica y signos de alarma (dolor en reposo isquémico, ulceración o gangrena); cirugía extremidad inferior o reconstrucción endovascular o simpactectomía en los 6 meses previos; hipertensión no controlada; incapacidad para completar las pruebas en cinta sin fin; infarto de miocardio en los 6 meses previos, trombosis venosa profunda en los 3 meses previos; enfermedad concomitante severa; abuso de sustancias u obesidad mórbida . Fármacos no permitidos: antiagregantes, incluida la aspirina, anticoagulantes, fármacos vasoactivos, pentoxifilina y AINE excepto paracetamol y diclofenaco.</p> | | | <p>Molestias gastrointestinales en el 44% de los pacientes con cilostazol y en el 15% del grupo placebo Diarrea, disminución de la consistencia de las heces, flatulencia, náuseas Dolor de cabeza : 20% en grupo cilostazol y 15% en placebo.</p> <p>Hubo 1 muerte en el grupo placebo por infarto de miocardio y 6 hospitalizaciones en el de cilostazol (estenosis de la subclavia, angina inestable, neumonía(2), infarto de miocardio y ataque isquémico transitorio</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) |
|--|---|---|---|--|--|--|
| Ref. 7 Dawson DL, Am J Med. 2000; 109(7):523-30. | Estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego controlado con placebo Objetivo principal: Evaluar la eficacia relativa y la seguridad del cilostazol y la pentoxifilina en el tratamiento | 698 pacientes con síntomas de moderados a severos de claudicación intermitente los seis meses previos. Enfermedad arterial periferica confirmada. | - Cilostazol 100mg dos veces al día (n=227) - Pentoxifilina 400mg tres veces al día (n=232) - Placebo (n=239) | Variable principal* -Cambio respecto al valor basal en la máxima distancia de caminata. | Cilostazol 100: 107m (54%) Pentoxifilina 400: 64m (30%) Placebo: 65m (34%) (p=0,0005): cilostazol vs pentoxifilina (p=0,0002): cilostazol vs placebo p=0,82 n.s entre pentoxifilina y | Total: 5 puntos -Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 |

| | | | | | | |
|--|---|--|--|---|--|---|
| | <p>de la claudicación intermitente</p> <p>Duración: 24 semanas.</p> | <p>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:</p> <p>Pacientes con enfermedad de Buerger's, isquemia crítica, reconstrucción quirúrgica o endovascular de las extremidades inferiores o simpectomía en los tres meses anteriores. Capacidad limitada para el ejercicio debido a otros factores distintos a la claudicación intermitente.</p> <p>Fármacos no permitidos:</p> <p>Anticoagulantes, otros antiagregantes excepto aspirina a dosis menores de 81mg/día. AINE, excepto ibuprofeno hasta 1200mg/día.</p> | | <p>*Se utilizaron pruebas en cinta sin fin para evaluarlas.</p> <p>Seguridad: Registro de efectos adversos. Abandonos.</p> | <p>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>-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) |
|--|---|--|--|---|---|--|
| Ref. 4 Money SR. J Vasc Surg. 1998;27(2):26 | Estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego controlado con placebo Objetivo principal: Evaluar el | 239 pacientes ≥ 40 años con al menos 6 meses de historia de claudicación intermitente secundaria a enfermedad arterial | - Cilostazol 100mg dos veces al día (n=119) - Placebo (n=120) | Variable principal* -Cambio respecto al valor basal en la | Análisis por ITT (LOCF) Cilostazol 100mg: 96,4 m (47%) Placebo: 31,4 m (12,9%) ($p^* < 0.001$) | Total: 3 puntos -Aleatorizado: 1 |

Palpitaciones
Cilostazol 100: 17%
Pentoxifilina 400: 2%
Placebo: 1% ($p < 0,001$)

| | | | | | | |
|------|--|---|--|---|--|---|
| 7-74 | <p>efecto de cilostazol en la distancia caminada en pacientes con claudicación intermitente</p> <p>Duración: 16 semanas.</p> | <p>periférica sin cambios en los síntomas en los últimos 3 meses. Distancia caminada hasta aparición de dolor mínima de al menos 54 m y máxima menor o igual a 805 m.</p> <p>Criterios de exclusión: Pacientes en tratamiento para la arteriopatía periférica, procedimientos quirúrgicos o endovasculares en los 3 meses anteriores, obesidad mórbida, hipertensión (>200 mmHg de TAS o >100 mmHg de TAD), enfermedad oncológica actual, enfermedad de Buerger's o trombosis venosa profunda en los 3 meses anteriores, problemas de sangrado. Fármacos no permitidos: warfarina, heparina, pentoxifilina, aspirina, ticlopidina y AINE.</p> | | <p>máxima distancia de caminata</p> <p>*Se utilizaron pruebas en cinta sin fin para evaluarlas.</p> <p>Seguridad: Registro de efectos adversos. Abandonos.</p> | <p>(porcentaje de aumento respecto a la situación basal en la máxima distancia caminada por los pacientes)</p> <p>*p referida a la distancia en m.</p> <p>EA significativamente más frecuentes con cilostazol que con placebo: Cefalea (30,3% vs 9,2% con placebo); disminución de la consistencia de las heces (16,0% vs 5,0%); diarrea (12,6% vs 6,7%) y vértigo (12,6% vs 5%).</p> <p>Abandonos por EA: Similar en ambos grupos Cilostazol: 12/119 (10.1%) Placebo: 10/120 (8,3%)</p> <p>Incidencia de efectos adversos graves: similar en ambos grupos Cilostazol: 13/119 (10,9%). 7 pacientes abandonaron por EA graves Placebo: 11/120 (9,2%). 5 pacientes. 1 paciente en el grupo placebo murió durante el ensayo, y otro en el grupo de cilostazol por IAM</p> | <p>-Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. apropiada: 0 -Enmascaram: 0</p> <p>pérdidas: 11,3% (12,6% con cilostazol y 10% con placebo)</p> |
|------|--|---|--|---|--|---|

| | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | 6 días después de suspender la medicación. | |
|--|--|--|--|--|--|--|

| 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) |
|--|--|---|--|--|--|--|
| Ref. 6 Strandness DE. Vasc Endovasc Surg. 2002;36(2):83- 91 Financiado por Otsuka America Pharmaceutica l | Estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego controlado con placebo Objetivo principal: Comparar la eficacia y seguridad de 100mg o 50 mg de cilostazol dos veces al día con placebo en pacientes con claudicación intermitente moderada secundaria a enfermedad arterial periférica. Duración: 24 semanas. | 394 pacientes ≥ 40 años con al menos 6 meses de historia de claudicación intermitente secundaria a arteriopatía periférica. Distancia caminada hasta aparición de dolor de entre 30 y 200 m. Criterios de exclusión: Dolor isquémico en reposo, obesidad mórbida, mujeres en edad fértil, hipertensión (>200 mmHg de TAS o >100 mmHg de TAD), enfermedad oncológica actual, enfermedad cardíaca limitante del ejercicio, historia de tendencia al sangrado, uso concomitante de fármacos antiagregantes, anticoagulantes, hemorreológicos y AINE (excepto uso | - Cilostazol 100mg dos veces al día (n=133) - Cilostazol 50 mg dos veces al día (n= 132) - Placebo (n=129) | Variable principal* -Cambio respecto al valor basal en la máxima distancia de caminata *Se utilizaron pruebas en cinta sin fin para evaluarlas. Seguridad: Incidencia de efectos adversos, EA graves, abandono por EA y muertes. | Cilostazol 100 mg: 76,2 m (63,8%) (p=0,0003 respecto a placebo) Cilostazol 50 mg: 43,3 m (33,5%) (ns respecto a placebo) Placebo: 20,3 m (20,8%) (porcentaje de aumento respecto a la situación basal en la máxima distancia caminada por lo s pacientes) *p referida a la distancia en m. EA más frecuentes ($>10\%$ en cualquier grupo de tratamiento): Cefalea (40,6% con cilostazol 100 mg, 26,5% con cilostazol 50 mg, 12,4% con placebo); infección (18%, 17,4% y 12,4%); dolor (11,3%, 19,7% y 14,0%); disminución de la consistencia de las heces (19,5%, 6,1 y 5,4%); diarrea (16,5%, 10,6% y 6,2%). | Total: 3 puntos -Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. apropiada: 0 -Enmascaram: 0 pérdidas :27% |

| | | | | | | |
|--|--|---------------------------|--|--|---|--|
| | | ocasional de diclofenaco) | | | <p>Incidencia de efectos adversos graves (global 17%): Cilostazol 100 mg: 18,8% Cilostazol 50 mg: 16,7% Placebo: 15,5% El EA grave más común fue el empeoramiento de la claudicación o la arteriopatía (incidencia global 2,5%).</p> <p>Abandonos por EA (global 15%): Cilostazol 100 mg: 22,6% Cilostazol 50 mg: 12,1% Placebo: 10,1%. El doble de pacientes con cilostazol 100 mg que con placebo abandonó el tratamiento por cefalea (4,5% vs 0) y eventos cardiovasculares (9% vs 3,9%)</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) |
|--|---|--|--|---|--|---|
| Ref. 5 Elam MB. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1998;18(12):1 942-7 | Estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego controlado con placebo Objetivo principal: Determinar si cilostazol modifica favorablemente las lipoproteínas plasmáticas en pacientes con claudicación intermitente estable. Duración: 12 semanas. | 189 pacientes ≥ 40 años con historia de claudicación intermitente, estable, sintomática, secundaria a enfermedad arterial periférica. Criterios de exclusión: Mujeres en edad fértil, obesidad mórbida, pobre control de hipertensión y diabetes, historia de | - Cilostazol 100mg dos veces al día (n=95) - Placebo (n=94) | Variables principales - Cambio respecto al basal en colesterol total, LDL, cHDL, lipoproteína a, apoA1, apoB y triglicéridos. -Cambio | Reducción significativa en los niveles de triglicéridos e incremento de cHDL: Triglicéridos: Cilostazol 100 mg: -15% Placebo: 1,2% (p<0,001) cHDL: Cilostazol 100 mg: +9,5% Placebo: 0% (p<0,001) Cilostazol 100 mg: 73 m (36%) (p<0,01) | Total: 3 puntos -Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. apropiada: 0 -Enmascaram: 0 pérdidas :11% |

| | | | | | | |
|---|-----------------------------------|---|-----------------------------|---|---|--|
| | | <p>cancer, abuso actual de alcohol o drogas, enfermedad renal, riesgo de sangrado, uso concomitante de fármacos antiagregantes, anticoagulantes, vasoactivos o modificadores de lípidos. Se permitió el uso de β-bloqueantes y tiazida a dosis fija durante el ensayo.</p> | | <p>respecto al valor basal en la máxima distancia de caminata</p> | <p>Placebo: 26 m (24%) (porcentaje de aumento respecto a la situación basal en la máxima distancia caminata por los pacientes)</p> <p>*p referida a la distancia en m.</p> <p>No se observó correlación entre los cambios de la distancia de caminata y los cambios en el perfil lipídico.</p> <p>EA Cefalea (32,6% con cilostazol y 12,8% con placebo; $p < 0,05$), diarrea (18,9% vs 8,5%); dolor musculoesquelético (14,7% vs 11,7%), disminución de la consistencia de las heces (13,7% vs 7,4%), vértigo (12,6% vs 4,3%), edema periférico (11,6% vs 5,3%).</p> <p>En el grupo de cilostazol: 4 abandonos por cefalea y 1 por diarrea.</p> | <p>(13,7% con cilostazol y 6,4% con 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>Ref. 10</p> <p>Hiatt WR. J Vasc Surg. 2008; 47(2):330-336.</p> <p>Financiado por Otsuka America Pharmaceutica l</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: 3 años y medio.</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 cardiaca congestiva descompensada (sí se incluyeron aquellos con historia de insuficiencia cardiaca 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>Variable principal</p> <p>- 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 100 mg: 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: 0.852 (IC95%, 0,515 a 1,410, p=0,533)</p> <p>Abandonos: 68% con cilostazol y 64% con placebo, principalmente por retirada del consentimiento (16%), efectos adversos (18%), otras razones (10%).</p> <p><u>EA (>5% en ambos grupos con un ratio >1.50 entre grupos):</u> Cefalea (10,5% con cilostazol, 4,9% con placebo), diarrea (10,9% vs 6,7%), palpitaciones (5,3% vs 2,5%), bronquitis (3,2% vs 5,2%).</p> <p><u>EA (>1% en ambos grupos con un ratio >2.0 entre grupos):</u> Disnea(1% vs 0,4%), accidente cerebrovascular (1% vs 2,1%), estenosis de la arteria carotida (0,7% vs 1,5%), oclusión de la arteria femoral (0,4 vs 1,0%), parada cardiaca (0,3% vs 1,0%).</p> <p><u>EA que provocaron el abandono</u></p> | <p>Total: 3 puntos</p> <p>-Aleatorizado: 1</p> <p>-Doble ciego: 1</p> <p>-Pérdidas: 1</p> <p>-Aleat. apropiada: 0</p> <p>-Enmascaram: 0</p> |
|--|--|---|--|---|--|---|

| | | | | | | |
|--|--|--|--|--|---|--|
| | | | | | <p>(<u>>1% en ambos grupos con un ratio >2.0 entre grupos</u>): Edema (1,4% vs 0%), cefalea (2,1% vs 0,3%), diarrea (2,8% vs 0,7%)</p> <p><u>EA hemorrágicos</u>: Similar entre grupos, 2,5% con cilostazol y 3,1% con placebo (en tratamiento con aspirina, 2,1 vs 2,1%; con aspirina+clopidogrel, 0,4% vs 1,0%; con anticoagulante, 0,8% vs 1,3%)</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>Ref. 8 Estudio PACE* (ensayo no publicado)</p> <p>Documento de reconocimient o mutuo (país de referencia: UK) (http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-a/documents/wabsiteresources/con020797.pdf).</p> <p>*Se muestran</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 vistas consecutivas; índice de presión tobillo/brazo ≥ 0.40 pero < 0.90 en la pierna que causa la parada del paciente en la prueba de</p> | <p>- Cilostazol 100mg dos veces al día (n=261) - Pentoxifilina 400 mg tres veces al día (n=262) - Placebo (n=262)</p> | <p>Variables principales*: -Cambio respecto al valor basal en la máxima distancia de caminata.</p> <p>*Se utilizaron pruebas en cinta sin fin para evaluarlas.</p> <p>Seguridad: Incidencia de efectos adversos, EA graves,</p> | <p>Cilostazol 100 mg: 60,4 \pm108m (43,6%) (ns respecto a placebo) (ns respecto a pentoxifilina) Pentoxifilina 400 mg: 75,6 \pm148,5 m (51,2%) (ns respecto a placebo) Placebo: 59,0 \pm137,7 m (41,4%)</p> <p>(porcentaje de aumento respecto a la situación basal en la máxima distancia caminada por lo s pacientes)</p> <p>*p referida a la distancia en m.</p> <p>Abandonos: 31,3%; con cilostazol 35,4%; con</p> | |

| | | | | | | |
|--|--|--|--|-----------------------------------|---|--|
| <p>los datos disponibles en el informe</p> | | <p>cinta sin fin, medido por ecografía Doppler.</p> <p>Criterios de exclusión: No se especifican</p> | | <p>abandono por EA y muertes.</p> | <p>pentoxifilina 31,5% y con 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 400mg: 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 que con placebo: taquicardia, edema periférico y disminución de la consistencia de las heces.</p> <p>EA graves (global 1,4%), similar</p> | |
|--|--|--|--|-----------------------------------|---|--|

| | | | | | 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. | |
|---|--|---|--|--|--|---|
| 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) |
| Ref. 8 21-94-301* documento de reconocimient o mutuo (país de referencia: UK) | Objetivo: comparar cilostazol con pentoxifilina y con placebo. Este estudio no tiene potencia suficiente para detectar diferencias entre cilostazol y pentoxifilina. | 363/370 pacientes ≥40 años con enfermedad vascular periférica en las piernas y sin cambios en los síntomas en los tres meses anteriores. | Cilostazol 100mg dos veces al día (n=) - Pentoxifilina 400mg tres veces al día (n=) - Placebo (n=) | Variable principal Cambio respecto al valor basal en la máxima distancia de caminata. Variable | No tuvo potencia suficiente para comparar cilostazol con pentoxifilina. Variable principal Cilostazol 100: incremento 6% respecto a placebo ajustado al valor basal p=0,36 Pentoxifilina incremento 1% | |

| | | | | | | |
|--|-----------------------------|--|--|--|---|--|
| <p>(http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-a/documents/wabsiteresources/con020797.pdf).</p> <p>*Se muestran los datos disponibles en el informe</p> | <p>Duración 24 semanas.</p> | | | <p>secundaria - Cambio respecto al valor basal en la distancia caminada hasta la aparición de dolor</p> | <p>respecto a placebo ajustado al valor basal</p> <p>Variable secundaria</p> <p>Cilostazol 100: 52m Pentoxifilina 400: 47m Placebo: 37m (n.s)</p> <p>Abandonos por EA: 24-27% para los tratamientos activos 11% en el grupo placebo principalmente dolor de cabeza y alteraciones gastrointestinales</p> | |
|--|-----------------------------|--|--|--|---|--|