

Módulo 2.5

RESUMEN CLÍNICO

Cilostazol 100 mg comprimidos

Nombre del experto: Angela Perrone, Doctor en Farmacia, Ph.D.

Fecha: 24 de mayo de 2012

Tabla de contenidos	
2.5.1. Justificación de Desarrollo del Producto	5
2.5.1.1. Clase farmacológica del medicamento	5
2.5.1.2. Indicación específica	5
2.5.2. Descripción general de la Biofarmacéutica	7
2.5.2.1. Biodisponibilidad comparativa/bioequivalencia	7
2.5.3. Descripción general sobre Farmacología Clínica	13
2.5.3.1. Farmacocinética en sujetos adultos sanos	13
2.5.3.2. Efecto de los alimentos sobre la biodisponibilidad	13
2.5.3.3. Farmacocinética de diferentes formulaciones orales de cilostazol	14
2.5.3.4. Farmacocinética de cilostazol en poblaciones especiales de pacientes	16
2.5.3.5. Interacciones farmacocinéticas	17
2.5.3.6. Farmacodinamia	18
2.5.3.6.1. Modo de acción	18
2.5.3.6.2. Efectos de cilostazol en pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo 2	20
2.5.3.6.3. Efectos de cilostazol sobre el perfil lipídico	20
2.5.4. Descripción general de la eficacia	22
2.5.4.1. Cilostazol en el tratamiento de la claudicación intermitente	22
2.5.4.2. Cilostazol después de la intervención coronaria percutánea (PCI)	23
2.5.4.3. Cilostazol en la progresión de la aterosclerosis carotídea	29
2.5.4.4. Cilostazol en el accidente cerebrovascular isquémico agudo	30
2.5.4.5. Cilostazol en pacientes con CKD sometidos a hemodiálisis	32
2.5.4.6. Cilostazol en enfermedades cerebrovasculares	32
2.5.4.7. Cilostazol en el bloqueo atrioventricular	32
2.5.5. Descripción general sobre seguridad	34
2.5.5.1. Seguridad de cilostazol en pacientes con IC	34
2.5.5.2. Seguridad de cilostazol en pacientes sometidos a PCI	38
2.5.5.3. Seguridad de cilostazol en el accidente cerebrovascular isquémico agudo	39
2.5.5.4. Seguridad de cilostazol en población de pacientes especiales	39
2.5.5.5. Interacciones con otros medicamentos	39
2.5.5.6. Sobredosis	41
2.5.6. Conclusiones de Beneficios y Riesgos	42
2.5.7. Referencias bibliográficas	43

Lista de Figuras

Figura 1. Estructura química de cilostazol 5

Figura 2. Media de la concentración plasmática-perfiles detiempo de cilostazol, OPC-13015, y OPC - 13213 de formulaciones SR e IR, con partes 1, 2, y 3 trazadas juntas (A, fármaco de ensayo, B, fármaco estándar). Fármaco de ensayo = formulación de liberación sostenida de cilostazol (Pacificpharma Corporation, Seoul, Corea), fármaco estándar = Pletal® (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Tokio, Japón) [Lee 2011] 16

Figura 3. Curva de distribución acumulada del segmento de diámetro luminal mínimo antes y después del método y en el seguimiento angiográfico [Lee 2007] 24

Figura 4. Incidencia acumulada ajustada de muerte cardiaca (A), muertes totales (B) y MACEs (C)a los 8 meses en pacientes que recibieron terapia antiplaquetaria triple o dual [Chen 2009] 27

Figura 5. Proporciones de Odds ajustadas (ORs) para la incidencia de muerte cardiaca a 8 meses (A), muertes totales (B), TLR (C), PCI repetidos (D), o MACEs totales (E) asociados con la terapia antiplaquetaria triple en todala población de estudio y en diferentes subgrupos de pacientes según el sexo, la edad y la diabetes mellitus (DM) [Lee 2007] 28

Figura 6. Cambios individuales en las puntuaciones de NIHSS entre los pacientes que no alcanzaron el criterio de valoración primario ni el secundario (a) en el grupo de aspirina y (b) el grupo de aspirina más cilostazol [Nakamura 2012] 31

Lista de Tablas

Tabla 1. Comparaciones farmacocinéticas de cilostazol, OPC-13015, y OPC-13213 tras la administración de una dosis sostenida y formulaciones de liberación inmediata: parte 1 [Lee 2011] 14

Tabla 2. Comparaciones farmacocinéticas de cilostazol, OPC-13015 y OPC-13213 tras la administración de la formulación SR bajo condiciones de alimentación y de ayuno: parte 2 [Lee 2011] 15

Tabla 3. Comparaciones farmacocinéticas de cilostazol, OPC-13015 y OPC-13213 tras la administración de dosis múltiples sostenidas y formulaciones de liberación inmediata: parte 3 [Lee 2011] 15

Tabla 4. Resumen de los parámetros farmacocinéticos de cilostazol, OPC-13015 y OPC-13213 en pacientes con insuficiencia hepática y en voluntarios sanos [Bramer 1999] 17

Tabla 5. Farmacocinética de cilostazol y de sus metabolitos activos tras la administración oral de 100 mg de cilostazol antes y después de la co-administración de eritromicina [Jeong 2011]. 18

Tabla 6. Farmacocinética, farmacodinámica y mecanismos de cilostazol [Jeong 2011] 19

Tabla 7. Efectos benéficos de cilostazol [Chi 2008] 20

Tabla 8. Características Angiográficas basales y del métodoPCI [Lee 2007]. 26

Tabla 9. Resultados clínicos acumulados a 8 meses [Lee 2007] 26

Tabla 10. Criterios de valoración primarios y secundarios en la combinación de cilostazol con aspirina en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo [Nakamura 2012]. 30

Tabla 11. Base de datos de seguridad: Eventos adversos notificados con mayor frecuencia* [Pratt 2001] 35

Tabla 12. Base de datos de seguridad: Eventos adversos que requirieron discontinuación [Pratt 2001] 35

Tabla 13. Mortalidad durante el período de tratamiento (recibiendo la medicación de estudio por más 30 días) y mortalidad durante el período de intención de tratamiento[Hiatt 2008]. 37

Tabla 14. Episodios hemorrágicos graves [Hiatt 2008] 37

Lista de Abreviaturas

ABPI	Índice de presión tobillo -brazo
AEs	Efectos adversos
ACD	Distancia de claudicación absoluta
AUC	Área bajo la concentración plasmática versus la curva de tiempo
AUC _t	Área bajo la curva tiempo-concentración plasmática
AUC _{-inf}	Área bajo la curva extrapolando el período de eliminación terminal
b.i.d.	<i>Bis in die</i> (dos veces al día)
cAMP	3',5'-Adenosina monofosfato cíclico
CAD	Enfermedad arterial coronaria
cGMP	3',5'-Guanosina monofosfato
CI	Intervalo de confianza
CKD	Enfermedad renal crónica
C _{máx}	Concentración plasmática máxima
COM	Medida del resultado de claudicación
CYP	Isoenzima citocromo P450
CYP2C19	Isoenzima 2C19 del citocromo P450
CYP3A4	Isoenzima 3A4del citocromo P450
DAT	Terapia antiplaquetaria dual
DES	Stent liberador de fármacos
EPCs	Células progenitoras endoteliales
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos
HDL-C	Colesterol de lipoproteínas de alta densidad
IC	Claudicación intermitente
ICD	Distancia de claudicación inicial
IMT	Espesor íntima-media
IR	Liberación inmediata
ITT	Intención de tratamiento
LDL-C	Colesterol de lipoproteínas de baja densidad
MACEs	Eventos cardiacos adversos mayores
mRS	Escala de Rankin modificada
NIHSS	Escala de Accidente cerebrovascular del Instituto Nacional de Salud
NO	Óxido nítrico
ORs	Proporción de Odds
PAD	Enfermedad arterial periférica
PCI	Intervención coronaria percutánea
PDE	Fosfodiesterasa
PFWD	Distancia a pie sin dolor
PTA	Angioplastia transluminal percutánea
q.i.d.	<i>Quattuor in die</i> (cuatro veces al día)
RCTs	Ensayos controlados al azar
RR	Riesgo relativo
SF- 36	Formulario Corto 36 de Escala de Resultados Médicos
STEMI	Infarto de miocardio con elevación del segmento ST
SR	Liberación sostenida
t.i.d	Tres veces al día
TLR	Revascularización de la lesión objetivo
t _{max} , T _{max}	Tiempo para alcanzar la concentración máxima
t _{1/2}	Vida media
TVR	Revascularización del vaso objetivo
WIQ	Cuestionario de Impedimento al Caminar
WMD	Diferencia de medias ponderada

2.5.1. Justificación de Desarrollo del Producto

2.5.1.1. Clase farmacológica del medicamento

Cilostazol es un derivado de quinolinona con una acción inhibidora sobre la fosfodiesterasa tipo 3 (PDE), en particular, es un inhibidor selectivo reversible de esta enzima.

Químicamente, es 6-[4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il) butoxi]-3,4-dihidrocarboestirilo o 6-[4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il) butoxi]-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona con una fórmula molecular de $C_{20}H_{27}N_5O_2$ y un peso molecular de 369.5 [Martindale 2012, Jeong 2011].

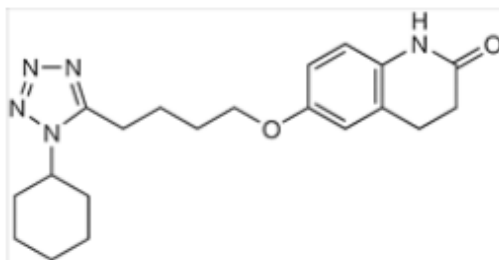


Figura 1. Estructura química de Cilostazol.

Este medicamento 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) [EMC 2009].

Cilostazol inhibe la actividad de la fosfodiesterasa III y la captación de adenosina, que induce la inhibición de la agregación plaquetaria, vasodilatación y antitrombosis, la mejora del perfil lipídico, y la atenuación de la proliferación de células musculares lisas vasculares. Por lo tanto, cilostazol se usa no sólo para el tratamiento de la claudicación intermitente, sino también para prevenir la restenosis de la arteria coronaria y actúa en la prevención secundaria del accidente cerebrovascular [Lee 2011].

2.5.1.2. Indicación específica

La claudicación intermitente (IC) es una de las principales características de la enfermedad arterial oclusiva de las extremidades inferiores y se caracteriza por dolor en las piernas que se desarrolla durante el ejercicio y desaparece en reposo. Muchos medicamentos han sido utilizados para el control de los síntomas, pero su eficacia y/o lugar en general en el manejo aún no se ha establecido firmemente [Martindale 2012].

La claudicación intermitente es la presencia constante de la fatiga muscular, calambres o dolor experimentados por los pacientes al caminar. Este dolor resulta del flujo inadecuado de sangre a los músculos de las piernas causadas por la enfermedad arterial periférica (PAD), lo que limita el aumento en el flujo sanguíneo necesario para el metabolismo muscular. Este dolor se alivia con el reposo, como resultado de la normalización del flujo de sangre. La restricción de la movilidad provocada por la IC puede afectar la calidad de vida relacionada con la salud. La IC se experimenta con mayor frecuencia en la pantorrilla y por tanto se asocia a menudo con la PAD del segmento femoropoplíteo. Si la PAD está presente a nivel aortoiliaco, esto puede dar lugar a dolor en el muslo, la cadera o las nalgas, más que/o además de la claudicación de pantorrilla. En raras ocasiones, la IC puede estar localizada en el pie [Squires 2011].

La claudicación intermitente no es en sí peligrosa para la vida, pero se estima que entre el 40-68 % de los individuos afectados tienen también enfermedad arterial coronaria. Los pacientes con IC tienen un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular que los pacientes con PAD que no tienen claudicación. El riesgo de mortalidad cardiovascular es aproximadamente el mismo en los pacientes con PAD como para los pacientes con enfermedad coronaria o cerebrovascular. Existe un mayor riesgo de progresión de la enfermedad en pacientes con afección arterial multinivel, bajo índice de presión tobillo-brazo (ABPI), insuficiencia renal crónica o diabetes mellitus. Pocos pacientes con IC progresan a isquemia crítica de las extremidades. Menos del 5% de los pacientes por 5 años se deterioran hasta un nivel que exija tratamientos endovasculares arteriales periféricos o cirugía [Squires 2011].

Aproximadamente el 20% de las personas de 55 a 75 años de edad tienen evidencia de la PAD en las piernas, y la prevalencia de IC en este grupo de edad se ha estimado en 4.5%. La prevalencia de PAD aumenta con la edad, de alrededor de 2% a la edad de 55 años a alrededor de 7 % a la edad de 74 años. En los grupos etarios más jóvenes, la IC es más común en hombres que en mujeres, pero en los grupos de mayor edad la prevalencia de IC es similar en ambos sexos. La prevalencia de IC también aumenta con clase social más baja 10 y la PAD tiene una mayor prevalencia en las personas de origen étnico negro que en etnias blancas [Squires 2011].

Los pacientes con IC pueden requerir tratamiento en la atención primaria o secundaria. Se calcula a partir de estudios de base poblacional que sólo alrededor del 50-90% de los pacientes con IC se presentan para atención médica, ya que una gran proporción de la gente asume que es una parte natural del envejecimiento. Aunque la PAD es una enfermedad crónica, sólo alrededor de una cuarta parte de los pacientes con IC jamás se deteriorarán de forma significativa. Por lo tanto, para la mayoría de los pacientes, la carga sobre el NHS es en términos de la diagnosis y el tratamiento inicial destinado a reducir el riesgo de eventos cardiovasculares. Esto incluye dejar de fumar, reducir el colesterol, el control glucémico, la reducción de peso y el control de la presión arterial. La terapia antiplaquetaria y con estatinas se puede administrar como profilaxis a largo plazo contra el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular. El tratamiento de los síntomas de claudicación incluye la recomendación de hacer ejercicio y puede incluir fármacos vasoactivos. Para los pacientes con discapacidad grave o deterioro de los síntomas, la evaluación adicional con imágenes (con angiografía por resonancia magnética, angiografía tomografía computarizada, ecografía dúplex o arteriografía convencional) es necesaria dentro de la atención secundaria para evaluar la posibilidad del tratamiento con angioplastia o cirugía de bypass. Alrededor de 1 a 3.3 % de los pacientes con IC necesitarán una amputación mayor en un período de 5 años [Squires 2011].

Varios estudios aleatorizados, doble ciego han demostrado que cilostazol mejora la distancia de caminata en pacientes con claudicación intermitente, y las directrices de Estados Unidos han recomendado un ensayo de cilostazol en todos los pacientes con claudicación intermitente que limitan el estilo de vida en ausencia de insuficiencia cardíaca, aunque en el Reino Unido, NICE no favorece su uso. Sin embargo, el beneficio a largo plazo no ha sido evaluado, y dado que los pacientes con claudicación intermitente tienen un alto riesgo de otros eventos cardiovasculares, aún se requiere la terapia adecuada para reducir el riesgo cardiovascular. También se ha investigado un papel potencial en la prevención de la reestenosis en stents vasculares periféricos después de la terapia endovascular para la enfermedad vascular periférica [Martindale 2012].

Desde su lanzamiento en 1988, en el tratamiento de la IC, el cilostazol se ha aprobado y utilizado en muchos países como una formulación en comprimidos de liberación inmediata (IR) con administración b.i.d [Lee 2011].

La dosis habitual de cilostazol para la reducción de síntomas de IC es de 100 mg por vía oral dos veces al día, por lo menos 30 minutos antes o 2 horas después de las comidas, las dosis deben reducirse a 50 mg dos veces al día si se administran a pacientes que también toman inhibidores enzimáticos. La respuesta al tratamiento se puede producir en 2 a 4 semanas, pero puede ser necesario hasta 12 semanas [Martindale 2012].

2.5.2.Descripción general de Biofarmacéutica

2.5.2.1. Biodisponibilidad comparativa/bioequivalencia

El presente estudio pivotal fue un estudio de biodisponibilidad comparativa, realizado con el propósito de demostrar la bioequivalencia entre el producto farmacéutico de PRUEBA (producto genérico) y el medicamento ESTÁNDAR.

El investigador principal fue el Dr. Esmat Dessouki, MD, F.R.C.S. (C). El estudio se inició el 21 de marzo de 2012 y finalizó el 01 de abril de 2012.

Este estudio se llevó a cabo en los centros de estudio:

Instalación Clínica:

Bio Pharma Services Inc.
4000 Weston Road
Toronto, Ontario, Canadá, M9L 3A2

Laboratorio Clínico:

Laboratorios Médicos Gamma-Dynacare
115 Midair Court
Brampton, Ontario, Canadá, L6T 5M3

Laboratorio Analítico:

Anapharm Europa, S.L.U.
Encuny 22, 2 º
Barcelona, España 08038

Instalación Farmacocinética, Estadística e Informe de emisión:

Bio Pharma Services Inc.
4000 Weston Road
Toronto, Ontario, Canadá, M9L 3A2

El producto ESTÁNDAR en el presente estudio fue uno ya aprobado y disponible comercialmente como Pletal® comprimidos 100 mg (Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.). Este medicamento sirve como estándar y base de comparación con el producto de PRUEBA (Cilostazol 100 mg comprimidos, fabricados por J. Uriach y Compañía S.A, España).

Por tanto, este ensayo se realizó con el objetivo de investigar la velocidad y extensión de la absorción del producto de PRUEBA en comparación con la del producto ESTÁNDAR. De acuerdo con la directriz, en vigor actualmente, sobre la investigación de bioequivalencia CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1, el estudio fue realizado en voluntarios sanos, bajo condiciones de ayuno.

a) Objetivos del Estudio

El objetivo de este estudio pivotal fue comparar la biodisponibilidad de cilostazol de Cilostazol 100 mg comprimidos (J. Uriach y Compañía S.A, España) y Pletal® 100 mg comprimidos (Otsuka

Pharmaceutical Europe Ltd.) en hombres y mujeres voluntarios sanos no-fumadores en condiciones de ayuno. Este estudio está diseñado para su presentación a la EMA.

b) Diseño del estudio y metodología

Este fue un estudio pivotal, de dosis única, abierto, de dos períodos, de dos secuencias, de dos tratamientos, de centro único, cruzado, diseñado para evaluar la biodisponibilidad comparativa de cilostazol de Cilostazol 100 mg comprimidos (J. Uriach y Compañía S.A, España) y Pletal® 100 mg comprimidos (Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.) administrados a sujetos sanos de ambos sexos en condiciones de ayuno. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a una de las dos secuencias de dosificación.

La concentración de cilostazol se midió a partir de muestras de plasma colectadas en un intervalo de 72 horas después de la dosificación en cada período.

Parámetros farmacocinéticos: C_{máx}, T_{máx}, AUC_t, AUC_{inf}, AUC (res %), AUC_t/AUC_{inf}, T_{1/2} y λ se estimaron sobre la base de los niveles plasmáticos de cilostazol para los sujetos incluidos en el análisis estadístico.

Puntos de tiempo para el Muestreo de Sangre:

Antes de la dosis y a las 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 8, 10, 12, 24, 48 y 72 horas después de la dosificación.

Número de pacientes (previsto y analizado):

Se planificaron para ser analizados veinticuatro (24) sujetos.
Veinticuatro (24) sujetos completaron el estudio en su totalidad.
Los datos de veinticuatro (24) sujetos fueron analizados por el laboratorio de bioanálisis.
Veinticuatro (24) sujetos fueron incluidos en el análisis farmacocinético y estadístico.

Método analítico: La identificación y cuantificación de cilostazol en el plasma se realizó mediante un método de espectrometría de masas/cromatografía líquida (HPLC/MS/MS).

Límite inferior de cuantificación (unidades): 2.01 ng/ml, 102.10% de exactitud, 4.55% de precisión.

c) Parámetros farmacocinéticos

Parámetros farmacocinéticos para el Cilostazol en Plasma

TRATAMIENTO = A: Ensayo

SUJETO	PERÍODO	AUCT				CMAX	TMAX	LAMBDA	HALF-LIFE	LN (AUCT)	LN (AUCINF)	LN (CMAX)	AUC
		AUCT	AUCINF	-----	AUCINF*								
		(ng.h/mL)	(ng.h/mL)			(ng/mL)	(H)	(1/H)	(H)	(ng.h/mL)	(ng.h/mL)	(ng/mL)	(res%)
01	1	5776.10	9438.33	0.61		426.02	1.50	0.0360	19.26	8.6615	9.1525	6.0545	0.39
02	1	5672.22	5806.06	0.98		328.94	1.50	0.0567	12.22	8.6433	8.6667	5.7959	0.02
03	1	7766.99	7843.80	0.99		475.81	5.00	0.0918	7.55	8.9576	8.9675	6.1650	0.01
04	2	10250.99	10650.00	0.96		461.08	5.00	0.0409	16.94	9.2351	9.2733	6.1336	0.04
05	2	9536.77	9865.52	0.97		439.32	6.00	0.0690	10.04	9.1629	9.1968	6.0852	0.03
06	2	7685.27	7983.54	0.96		468.85	2.00	0.0573	12.09	8.9471	8.9851	6.1503	0.04
07	1	7382.22	11425.47	0.65		575.94	2.50	0.0430	16.12	8.9068	9.3436	6.3560	0.35
08	1	16252.69	16396.31	0.99		1453.18	3.50	0.0989	7.01	9.6960	9.7048	7.2815	0.01
09	1	9702.89	9789.55	0.99		593.43	5.00	0.0948	7.31	9.1802	9.1891	6.3859	0.01
10	2	15346.11	15561.06	0.99		778.23	3.55	0.0499	13.89	9.6386	9.6525	6.6570	0.01
11	1	8060.40	9117.19	0.88		462.09	1.50	0.0260	26.69	8.9947	9.1179	6.1358	0.12

12	1	4022.48	6715.90	0.60	359.90	2.50	0.0316	21.97	8.2997	8.8122	5.8858	0.40
13	2	9061.64	9178.06	0.99	452.25	3.00	0.0884	7.84	9.1118	9.1246	6.1142	0.01
14	2	11175.17	11426.18	0.98	668.77	3.00	0.0740	9.36	9.3214	9.3437	6.5054	0.02
15	1	5138.77	5447.27	0.94	356.80	2.50	0.0576	12.03	8.5446	8.6029	5.8772	0.06
16	2	22245.38	22722.01	0.98	837.55	2.50	0.0482	14.37	10.0099	10.0311	6.7305	0.02
17	1	12947.40	13094.17	0.99	631.29	5.50	0.0538	12.89	9.4686	9.4799	6.4478	0.01
18	1	9120.21	10500.00	0.87	449.14	2.50	0.0229	30.32	9.1182	9.2591	6.1073	0.13
19	2	17091.78	17181.39	0.99	892.35	5.00	0.0791	8.76	9.7464	9.7516	6.7939	0.01
20	1	11900.99	13246.68	0.90	665.62	5.50	0.0291	23.79	9.3844	9.4915	6.5007	0.10
21	2	10389.44	10639.20	0.98	908.89	3.53	0.0780	8.89	9.2485	9.2723	6.8122	0.02
22	2	9560.95	9620.93	0.99	474.63	3.00	0.1069	6.49	9.1654	9.1717	6.1625	0.01
23	2	7264.82	7445.72	0.98	340.05	1.50	0.0541	12.82	8.8908	8.9154	5.8291	0.02
24	2	14926.68	14948.63	1.00	799.56	5.00	0.1039	6.67	9.6109	9.6124	6.6841	0.00

TRATAMIENTO = B: Estándar

SUJETO	PERÍODO	AUCT				CMAX	TMAX	LAMBDA	HALF-LIFE	LN (AUCT)	LN (AUCINF)	LN (CMAX)	AUC
		AUCT	AUCINF	-----	AUCINF*								
		(ng.h/mL)	(ng.h/mL)			(ng/mL)	(H)	(1/H)	(H)	(ng.h/mL)	(ng.h/mL)	(ng/mL)	(res%)
01	2	8421.39	8572.31	0.98		421.89	2.00	0.0735	9.43	9.0385	9.0563	6.0447	0.02
02	2	5154.07	5933.34	0.87		492.50	3.50	0.0355	19.54	8.5475	8.6883	6.1995	0.13
03	2	8498.21	8539.67	1.00		493.03	2.00	0.0743	9.33	9.0476	9.0525	6.2006	0.00
04	1	8458.26	8629.70	0.98		416.30	3.00	0.0502	13.82	9.0429	9.0630	6.0314	0.02
05	1	8604.43	8665.91	0.99		525.06	2.00	0.0969	7.15	9.0600	9.0672	6.2635	0.01
06	1	6979.60	7095.11	0.98		433.51	2.00	0.0643	10.78	8.8507	8.8672	6.0719	0.02
07	2	8092.42	8190.48	0.99		498.75	1.50	0.0862	8.04	8.9987	9.0107	6.2121	0.01
08	2	19713.94	20085.50	0.98		1603.70	3.50	0.0818	8.47	9.8891	9.9078	7.3801	0.02
09	2	12019.35	12231.96	0.98		573.07	5.50	0.0796	8.70	9.3943	9.4118	6.3510	0.02
10	1	15309.58	17017.19	0.90		977.91	3.00	0.0296	23.40	9.6362	9.7420	6.8854	0.10
11	2	8523.31	10117.71	0.84		329.30	2.00	0.0219	31.64	9.0506	9.2220	5.7970	0.16
12	2	6212.02	6241.11	1.00		578.03	1.50	0.1007	6.88	8.7342	8.7389	6.3596	0.00
13	1	7165.20	7285.22	0.98		559.95	3.00	0.0831	8.34	8.8770	8.8936	6.3278	0.02
14	1	11297.48	11377.62	0.99		612.21	2.50	0.0771	8.99	9.3323	9.3394	6.4171	0.01
15	2	5442.73	7417.53	0.73		375.49	3.00	0.0359	19.32	8.6020	8.9116	5.9282	0.27
16	1	32485.31	34072.17	0.95		1039.50	5.50	0.0394	17.61	10.3885	10.4362	6.9465	0.05
17	2	10305.85	10872.39	0.95		617.26	5.00	0.0640	10.83	9.2405	9.2940	6.4253	0.05
18	2	9695.58	10551.95	0.92		590.39	6.00	0.0313	22.17	9.1794	9.2641	6.3808	0.08
19	1	17407.35	17490.32	1.00		1111.90	3.00	0.0764	9.07	9.7646	9.7694	7.0138	0.00
20	2	11602.00	13412.58	0.87		601.09	2.00	0.0274	25.26	9.3589	9.5039	6.3987	0.13
21	1	8475.07	8527.27	0.99		765.39	3.00	0.1046	6.63	9.0449	9.0510	6.6404	0.01
22	1	10860.13	11099.69	0.98		577.80	4.00	0.0750	9.25	9.2929	9.3147	6.3592	0.02
23	1	8463.63	8576.37	0.99		452.14	2.00	0.0603	11.49	9.0435	9.0568	6.1140	0.01
24	1	14564.25	15078.01	0.97		552.40	2.50	0.0681	10.18	9.5863	9.6210	6.3143	0.03

Estadística Descriptiva de los Parámetros Farmacocinéticos de Cilostazol en Plasma

TRATAMIENTO = A: Ensayo

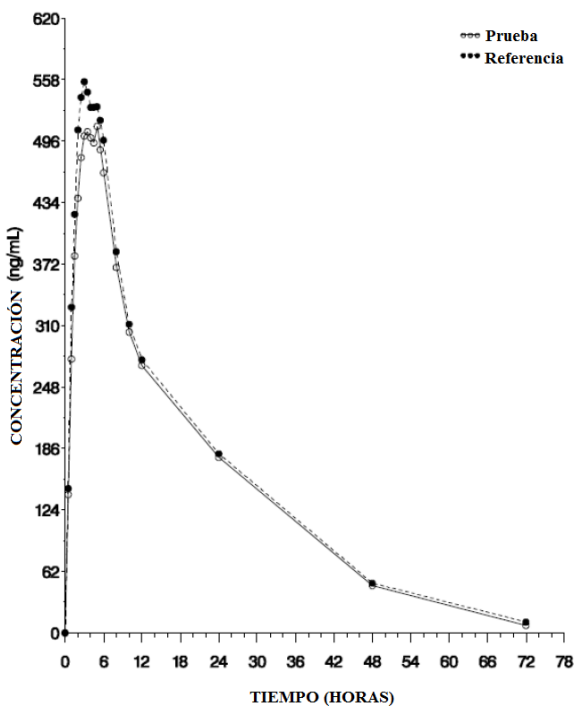
Estadística	AUCT										
	AUCT	AUCINF	-----	CMAX	TMAX	LAMBDA	HALF-LIFE	LN (AUCT)	LN (AUCINF)	LN (CMAX)	AUC
	(ng.h/mL)	(ng.h/mL)	AUCINF	(ng/mL)	(H)	(1/H)	(H)	(ng.h/mL)	(ng.h/mL)	(ng/mL)	(res%)
N	24	21	21	24	24	21	21	24	21	24	21
Máx	22245.38	22722.01	0.9985	1453.18	6.00	0.1069	26.69	10.0099	10.0311	7.2815	0.3539
Mín	4022.48	5447.27	0.6461	328.94	1.50	0.0260	6.49	8.2997	8.6029	5.7959	0.0015
Mediana	9548.86	10639.20	0.9780	475.22	3.00	0.0576	12.03	9.1642	9.2723	6.1638	0.0220
Media	10344.93	11399.46	0.9558	595.82	3.42	0.0667	12.09	9.1644	9.2807	6.3188	0.0442
Des. Est.	4322.62	4176.42	0.0770	254.71	1.46	0.0243	5.39	0.4096	0.3563	0.3704	0.0770
CV%	41.78	36.64	8.05	42.75	42.83	36.37	44.58	4.47	3.84	5.86	174.19

Estadística Descriptiva de los Parámetros Farmacocinéticos de Cilostazol en Plasma

TRATAMIENTO = B: Estándar

Estadística	AUCT										
	AUCT	AUCINF	-----	CMAX	TMAX	LAMBDA	HALF-LIFE	LN (AUCT)	LN (AUCINF)	LN (CMAX)	AUC
	(ng.h/mL)	(ng.h/mL)	AUCINF	(ng/mL)	(H)	(1/H)	(H)	(ng.h/mL)	(ng.h/mL)	(ng/mL)	(res%)
N	24	22	22	24	24	22	22	24	22	24	22
Máx	32485.31	34072.17	0.9953	1603.70	6.00	0.1046	25.26	10.3885	10.4362	7.3801	0.1350
Mín	5154.07	5933.34	0.8650	329.30	1.50	0.0274	6.63	8.5475	8.6883	5.7970	0.0047
Mediana	8563.87	9608.93	0.9825	566.51	3.00	0.0739	9.38	9.0553	9.1656	6.3394	0.0175
Media	10989.63	11797.54	0.9651	633.27	3.04	0.0672	12.06	9.2084	9.2795	6.3776	0.0349
Des. Est.	5841.86	6263.30	0.0404	286.65	1.30	0.0230	5.68	0.4205	0.4200	0.3676	0.0404
CV%	53.16	53.09	4.18	45.27	42.79	34.26	47.07	4.57	4.53	5.76	115.69

Concentración Media - Perfil de Tiempo para todos los Sujetos en Escala Lineal de Cilostazol en Plasma



Resultados del Análisis de Bioequivalencia para Cilostazol en Plasma

TRATAMIENTO A versus TRATAMIENTO B

Parámetro (N/N)	Medias Geométricas Medias aritméticas (CV %)		Radios de Medias Geométricas	Intervalo de Confianza 90%	Intra-Sujetos CV (%)
	TRT A	TRT B			
AUCt (ng.h/mL) (24 /24)	9550.59 10344.93 (41.78)	9980.54 10989.63 (53.16)	95.69	89.85 - 101.91	12.78
AUCinf (ng.h/mL) (21 /22)	10379.63 11399.46 (36.64)	10351.76 11797.54 (53.09)	100.27	92.68 - 108.47	13.71
Cmax (ng/mL) (24 /24)	554.91 595.82 (42.75)	588.53 633.27 (45.27)	94.29	87.27 - 101.87	15.73
Tmax* (h) (24 /24)	3.00 (1.50 - 6.00)	3.00 (1.50 - 6.00)			
Lambda** (1/h) (21 /22)	0.0667 (36.37)	0.0672 (34.26)			
T1/2** (h) (21 /22)	12.09 (44.58)	12.06 (47.07)			
AUCt/AUCinf** (21 /22)	0.9558 (8.05)	0.9651 (4.18)			
AUC(resé)** (21 /22)	0.0442 (174.19)	0.0349 (115.69)			

TRT A: Cilostazol 100 mg comprimidos; N° de Lote: 1201; (J. Uriach y Compañía S.A, España)

TRT B: Pletal® comprimidos; N° de Lote: 7516/1; (Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.)

d) Resultados de seguridad:

Un total de 4 AEs leves y 2 AEs moderados fueron experimentados por los sujetos después de tomar el producto de Ensayo.

Un total de 11 AES leves y 1 moderado fueron experimentados por los sujetos después de tomar el producto estándar. No hubo AEs asociados con los ensayos de laboratorio clínico que fueron experimentados por los sujetos en el post-estudio. No se informaron eventos adversos graves durante la realización de este estudio. Tanto el producto de ensayo como el producto estándar fueron bien tolerados por todos los sujetos.

e) Resultados de bioequivalencia:

La relación Ensayo/Estándar de las medias geométricas y el intervalo de confianza correspondiente de 90% para los parámetros AUC_t y $C_{m\acute{a}x}$ estuvieron completamente contenidos dentro del rango de aceptación de 80.00% -125.00%.

Por lo tanto, en este estudio se demostró la bioequivalencia entre Cilostazol 100 mg comprimidos (J. Uriach y Compañía S.A, España) y Pletal® 100 mg comprimidos (Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.) en voluntarios normales y sanos, hombres y mujeres en condiciones de ayuno.

2.5.3.Descripción general sobre Farmacología Clínica

2.5.3.1.Farmacocinética en sujetos adultos sanos

Absorción y biodisponibilidad

Cilostazol se absorbe después de dosis orales [Martindale 2012]. La concentración plasmática de cilostazol después de la administración oral se eleva dentro de 1 h y alcanza un pico a aproximadamente 3.6 h, y el efecto máximo sobre la agregación de plaquetas es aproximadamente 6 h después de la administración [Woo 2002].

Después de dosis múltiples de cilostazol 100 mg dos veces al día en pacientes con trastorno vascular periférico, se alcanzó el estado estacionario en 4 días [EMC 2009].

La $C_{m\acute{a}x}$ de cilostazol y de sus metabolitos circulantes primarios no aumenta proporcionalmente con el aumento de las dosis. Sin embargo, el AUC de cilostazol y de sus metabolitos aumenta en forma aproximadamente proporcional con la dosis. [EMC 2009].

Distribución

Cilostazol se fija en un 95-98% a proteínas, en primer lugar a la albúmina. El metabolito dehidro y el metabolito 4'-trans-hidroxilado se fijan en las proteínas en un 97,4% y un 66%, respectivamente [Martindale 2012, EMC 2009].

Metabolismo y eliminación

Cilostazol se elimina predominantemente por metabolismo y posterior excreción urinaria de los metabolitos. Se metaboliza en el hígado por las isoenzimas del citocromo P450, principalmente CYP3A4 y en un grado menor CYP2C19, y en grado aún menor CYP1A2, a metabolitos activos e inactivos [Martindale 2012, EMC 2009].

La vida media aparente de eliminación de cilostazol es de 10.5 horas. Hay dos metabolitos importantes, uno dehidro y uno 4'-trans-hidroxilado, que poseen vidas medias aparentes similares (11 a 13 horas) [Martindale 2012]. El metabolito dehidro es de 4 a 7 veces más activo como antiagregante plaquetario que el compuesto matriz, presentando el metabolito 4'-trans-hidroxilado sólo una quinta parte de tal actividad. Las concentraciones plasmáticas (medidas

por el AUC) de los metabolitos dehidro y 4'-trans-hidroxi son ~41 % y ~12% de las concentraciones de cilostazol [EMC 2009].

La ruta primaria de eliminación es la urinaria (74%) y el resto se excreta con las heces (20%). No se eliminó ninguna cantidad apreciable de cilostazol inalterado con la orina, siendo menos del 2% de la dosis excretada como metabolito dehidro-cilostazol. Aproximadamente el 30% de la dosis es eliminada con la orina como metabolito 4'-trans-hidroxilado. El resto es eliminado en forma de metabolitos de los cuales ninguno excede el 5 % del total eliminado [Martindale 2012, EMC 2009].

2.5.3.2.Efecto de los alimentos sobre la biodisponibilidad

Cilostazol debe tomarse 30 minutos antes o dos horas después del desayuno y de la cena [EMC 2009]. La absorción de cilostazol después de la administración oral se incrementa si se toma con una comida rica en grasas [Martindale 2012]. La administración de cilostazol con las comidas ha mostrado aumentar las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) de cilostazol, lo que puede estar asociado a un incremento de la frecuencia de efectos adversos [EMC 2009].

2.5.3.3. Farmacocinética de diferentes formulaciones orales de cilostazol

El objetivo del estudio de Lee et al. fue comparar los perfiles farmacocinéticos de una formulación desarrollada de cilostazol de liberación sostenida (SR) y una formulación de cilostazol de liberación inmediata (IR) después de la administración única y de dosis múltiples y para evaluar la influencia de los alimentos en sujetos sanos de Corea [Lee 2011]. Se esperaba que la formulación SR de cilostazol recientemente desarrollada en Corea produzca una $C_{m\acute{a}x}$ inferior y un AUC similar a la formulación IR [Lee 2011].

Esta fue una de las 3 partes del estudio abierto, secuencial, aleatorio, cruzado y de 2 períodos. Cada parte consistió de diferentes sujetos entre las edades de 19 y 55 años. En la parte 1, cada sujeto recibió formulaciones de cilostazol de una sola dosis de SR (1 comprimido x 200 mg, una vez al día) e IR (2 comprimidos x 100 mg, b.i.d) oralmente por 7 días aparte en un estado de ayuno. En la parte 2, cada sujeto recibió una formulación de cilostazol de dosis única de SR (1 comprimido x 200 mg, una vez al día) 7 días aparte en un estado de ayuno y un estado alimentado. En la parte 3, cada sujeto recibió múltiples dosis de las 2 formulaciones por 8 días consecutivos de 21 días de diferencia. La farmacocinética de cilostazol se determinó tanto para el fármaco original como para sus metabolitos (OPC-13015 y OPC-13213).

Entre los 92 sujetos inscritos (66 hombres, 26 mujeres; parte 1, n = 26; parte 2, n = 26; parte 3, n = 40), 87 completaron el estudio. En la parte 1 (farmacocinética de dosis única), todos los parámetros farmacocinéticos primarios cumplieron el criterio de bioequivalencia asumido tanto en cilostazol como en sus metabolitos, produciendo proporciones a un CI 90% de 0.9624 a 1.2323, 0.8873 a 1.1208, y 0.8919 a 1.1283 para la $C_{m\acute{a}x}$ y 0.8370 a 1.0134, 0.8204 a 0.9807, y 0.8134-0.9699 para el AUC_{0-last} de cilostazol, OPC-13015, y OPC-13213, respectivamente.

Tabla 1. Comparaciones farmacocinéticas de cilostazol, OPC-13015, y OPC-13213 tras la administración de una sola dosis sostenida y formulaciones de liberación inmediata: parte 1 [Lee 2011].

Tabla 1. Comparaciones farmacocinéticas de cilostazol, OPC - 13015, y OPC - 13213 tras la administración de una sola dosis sostenida y formulaciones de liberación inmediata: parte 1 [Lee 2011]

Sustancia	Media Geométrica		Ratio de Media Geométrica (Prueba/Referencia)		
	Prueba (n=26*)	Referencia (n=26*)	Ratio	CI 90%	P
Cilostazol					
C _{m20x} ng/mL†	1080	992	1.0890	0.9624-1.2323	0.2493
AUC _{0-12x} ng* h/mL†	20,072	21,794	0.9210	0.8370-1.0134	0.1539
AUC _{0-24x} ng* h/mL†	20,939	23,090	0.9068	0.8247-0.9971	0.0906
t _{1/2} h†	8.61	11.42	0.7539	0.6288-0.9038	0.0136
T _{m20x} h‡	4.00‡	3.54‡	1.00‡	0.5000-2.5000‡	0.0104‡
OPC-13015					
C _{m20x} ng/mL†	231	232	0.9973	0.8873-1.1208	0.9682
AUC _{0-12x} ng* h/mL†	6282	7004	0.8970	0.8204-0.9807	0.0479
AUC _{0-24x} ng* h/mL†	6825	7473	0.9133	0.8335-1.0008	0.1026
t _{1/2} h†	11.90	12.52	0.9508	0.8231-1.0984	0.5553
T _{m20x} h‡	8.00‡	8.00‡	1.99‡	1.0000-3.0000‡	0.0060‡
OPC-13213					
C _{m20x} ng/mL†	111	110	1.0032	0.8919-1.1283	0.9638
AUC _{0-12x} ng* h/mL†	2370	2669	0.8882	0.8134-0.9699	0.0300
AUC _{0-24x} ng* h/mL†	2720	2937	0.9263	0.8376-1.0244	0.2055
t _{1/2} h†	12.85	11.79	1.0893	0.9195-1.2905	0.3963
T _{m20x} h‡	6.00‡	4.00‡	1.50‡	0.0000-2.5000‡	0.0337‡

Fármaco de prueba = formulación de liberación sostenia de cilostazol (Pacificpharma Corporation, Seoul, Corea); fármaco de referencia = Pletal (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd, Tokio, Japón).
* Todos los sujetos completaron la parte 1 del estudio.
† Prueba de bioequivalencia de WinNonlin
‡ Diseño cruzado de WinNonlin. Los valores representan la mediana para la formulación de liberación sostenida, la mediana para la formulación de liberación inmediata, la diferencia de medianas, CI 90%, y valor P para la diferencia de medias, en ese orden

En la parte 2 (efectos de los alimentos sobre la farmacocinética), el consumo de alimentos aumentó la C_{máx} y el AUC de manera significativa (P<0.0001), obteniéndose relaciones medias geométricas de 3.2879, 2.9894, y 3.0592 para la C_{máx} y 1.7001, 1.7689, y 1.6976 para el AUC_{0-last} de cilostazol, OPC-13015, y OPC-13213.

Tabla 2. Comparaciones farmacocinéticas de cilostazol, OPC-13015 y OPC-13213 tras la administración de la formulación SR bajo condiciones de alimentación y de ayuno: parte 2 [Lee 2011].

Sustancia	Media Geométrica		Ratio de Media Geométrica (Alimento/Ayuno)		
	Alimento (n=24*)	Ayuno (n=24*)	Ratio	CI 90%	P
Cilostazol					
C _{m20x} ng/mL†	3498	1064	3.2879	2.9282-3.6917	<0.0001
AUC _{0-12x} ng* h/mL†	28,378	16,692	1.7001	1.5379-1.8795	<0.0001
AUC _{0-24x} ng* h/mL†	28,548	17,164	1.6632	1.5013-1.8426	<0.0001
t _{1/2} h†	3.80	7.52	0.5059	0.4206-0.6084	<0.0001
T _{m20x} h‡	6.00‡	4.00‡	2.00‡	1.0000-3.0000‡	0.0037
OPC-13015					
C _{m20x} ng/mL†	721	241	2.9894	2.6911-3.3207	<0.0001
AUC _{0-12x} ng* h/mL†	10,204	5768	1.7689	1.5998-1.9560	<0.0001
AUC _{0-24x} ng* h/mL†	10,346	6172	1.6764	1.5160-1.8537	<0.0001
t _{1/2} h†	5.65	9.79	0.5770	0.4917-0.6771	<0.0001
T _{m20x} h‡	8.00‡	8.00‡	1.00‡	0.0000-2.0000‡	0.1105
OPC-13213					
C _{m20x} ng/mL†	403	132	3.0592	2.7638-3.3862	<0.0001
AUC _{0-12x} ng* h/mL†	4242	2499	1.6976	1.5443-1.8660	<0.0001
AUC _{0-24x} ng* h/mL†	4362	2819	1.5472	1.4043-1.7047	<0.0001
t _{1/2} h†	4.85	11.24	0.4314	0.3695-0.5038	<0.0001
T _{m20x} h‡	8.00‡	6.00‡	2.50‡	1.5000-3.0100‡	0.0006

* Los datos farmacocinéticos de 2 sujetos que se retiraron de la parte 2 del estudio fueron excluidos.
† Prueba de bioequivalencia de WinNonlin
‡ Diseño cruzado de WinNonlin. Los valores representan la mediana para la formulación de liberación sostenida, the la mediana para la formulación de liberación inmediata, la diferencia de medianas, CI 90%, y valor P para la diferencia de medias, en ese orden

En la parte 3 (farmacocinética de dosis múltiples), sólo el C_{ssmax} de cilostazol en la formulación estándar no cumplió el criterio de bioequivalencia asumido, produciendo relaciones de CI al 90% de 1.2693 a 1.4238 y 1.2038 a 1.3441, respectivamente. Cuando cada dosis se normalizó, la C_{máx} para la formulación SR fue significativamente menor (P < 0.005 para cilostazol).

Tabla 3. Comparaciones farmacocinéticas de cilostazol, OPC-13015 y OPC-13213 tras la administración de dosis múltiples sostenidas y formulaciones de liberación inmediata: parte 3 [Lee 2011].

Sustancia	Media Geométrica		Ratio de Media Geométrica (Prueba/Referencia)			P
	Prueba (n=37*)	Referencia (n=37*)	Ratio	CI 90%		
Cilostazol						
C _{0-24h} , ng/mL†	1359	1011	1.3444	1.2693-1.4238	<0.0001	
AUC _T , ng* h/mL†	15,784	15,103	1.0450	0.9860-1.1076	0.2090	
AUC _{0-lazeti} , ng* h/mL†	19,448	20,500	0.9487	0.8825-1.0199	0.2267	
AUC _{0-24h} , ng* h/mL†	20,181	21,086	0.9571	0.8893-1.0301	0.3202	
t _{1/2} , h†	7.80	8.69	0.8975	0.7816-1.0307	0.1952	
T _{0-72h} , h‡	4.00‡	3.00‡	1.00‡	0.5000-1.5000‡	0.0070‡	
OPC-13015						
C _{0-24h} , ng/mL†	329	286	1.1495	1.0809-1.2223	0.0005	
AUC _T , ng* h/mL†	5312	5364	0.9903	0.9371-1.0466	0.7676	
AUC _{0-lazeti} , ng* h/mL†	7139	8022	0.8900	0.8321-0.9518	0.0059	
AUC _{0-24h} , ng* h/mL†	7412	8333	0.8894	0.8331-0.9495	0.0046	
t _{1/2} , h†	9.04	9.61	0.9411	0.8686-1.0195	0.2082	
T _{0-72h} , h‡	6.00‡	4.00‡	2.00‡	1.0150-2.5000‡	0.0001‡	
OPC-13213						
C _{0-24h} , ng/mL†	189	149	1.2720	1.2038-1.3441	<0.0001	
AUC _T , ng* h/mL†	2657	2501	1.0629	1.0025-1.1269	0.0877	
AUC _{0-lazeti} , ng* h/mL†	3331	3501	0.9515	0.8796-1.0293	0.2904	
AUC _{0-24h} , ng* h/mL†	3646	3738	0.9756	0.9033-1.0536	0.5876	
t _{1/2} , h†	10.55	9.08	1.1615	1.0570-1.2764	0.0111	
T _{0-72h} , h‡	4.00‡	4.00‡	1.00‡	0.5000-1.5000‡	0.0047‡	

Fármaco de prueba = formulación de liberación sostenia de cilostazol (Pacificpharma Corporation, Seoul, Corea); fármaco de referencia = Pletal (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd, Tokio, Japón).

* Los datos farmacocinéticos de 3 sujetos que se retiraron de la parte 3 del estudio fueron excluidos.

† Prueba de bioequivalencia de WinNonlin

‡ Diseño cruzado de WinNonlin. Los valores representan la mediana para la formulación de liberación sostenida, la mediana para la formulación de liberación inmediata, la diferencia de medianas, CI 90%, y valor P para la diferencia de medias, en ese orden

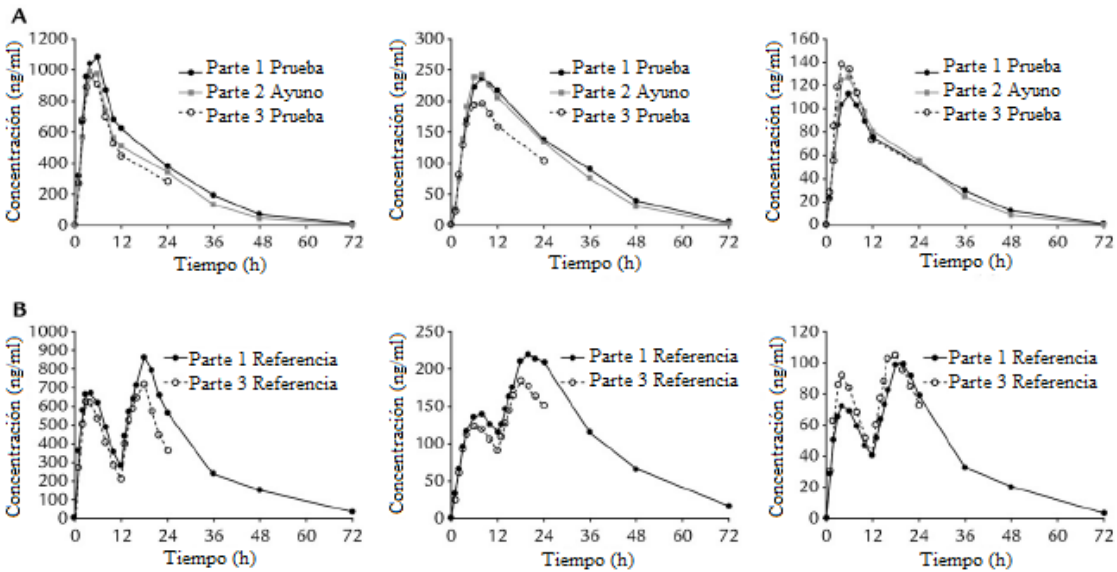


Figura 2. Media de los perfiles de concentración-tiempo en plasma de cilostazol, OPC-13015, y OPC-13213 de formulaciones SR y de IR, con las partes 1, 2, y 3 trazadas juntas (A, fármaco de ensayo, B, fármaco estándar). Fármaco de ensayo = formulación de cilostazol de liberación sostenida (Pacificpharma Corporation, Seúl, Corea); fármaco estándar = Pletal® (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Tokio, Japón) [Lee 2011].

Estos hallazgos sugieren que en este grupo selecto de voluntarios sanos de Corea, la formulación SR de cilostazol no fue significativamente diferente en el AUC en comparación con la de la formulación IR, aunque sí mostró una $C_{máx}$ significativamente menor por dosis, tanto en el grupo de dosis única como en el múltiple. Los alimentos aumentaron significativamente la biodisponibilidad de la formulación SR [Lee 2011].

2.5.3.4. Farmacocinética del cilostazol en población de pacientes especiales

Edad y sexo

La farmacocinética de cilostazol y de sus metabolitos no se vio afectada significativamente por la edad ni el sexo de los sujetos sanos de edades entre 50-80 años. No hay requisitos especiales de dosificación para la tercera edad [EMC 2009, Suri 1998].

Pacientes con insuficiencia renal

En sujetos con insuficiencia renal intensa, la fracción libre de cilostazol fue un 27% mayor y tanto la $C_{\text{máx}}$ como el AUC eran un 29% y 39%, respectivamente, menores que en sujetos con una función renal normal. La $C_{\text{máx}}$ y el AUC del metabolito anhidro fue un 41 % y 47 %, respectivamente, menor en personas con insuficiencia renal grave en comparación con sujetos con función renal normal. La $C_{\text{máx}}$ y el AUC de 4'-trans-hidroxi-cilostazol eran un 173% y 209%, respectivamente, mayores en sujetos con insuficiencia renal grave. El medicamento no debe administrarse a pacientes con un aclaramiento de creatinina $<25\text{ml/min}$ [EMC 2009].

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina $>25\text{ ml/min}$ [EMC 2009].

Pacientes con insuficiencia hepática

La unión a proteínas no difirió significativamente entre los grupos (95.2% voluntarios sanos, 94.6% de los pacientes con insuficiencia hepática). La media $\pm$ SD depuración de cilostazol oral sin unir se redujo en un 8.6% a causa de insuficiencia hepática ($3.380 \pm 1.400\text{ ml/min}$ en voluntarios sanos, $3.260 \pm 2.030\text{ ml/min}$ en pacientes con insuficiencia hepática) [Bramer 1999].

La excreción urinaria total de metabolitos fue significativamente mayor en voluntarios sanos (26 frente a 17 % de la dosis). En general, la farmacocinética de cilostazol y de sus metabolitos, OPC-13213 y OPC-13015, no fue sustancialmente diferente en aquellos con enfermedad hepática de leve a moderada en comparación con los valores en voluntarios sanos. Excepto para la vida media de disposición fase-terminal y del volumen aparente de fase terminal de distribución para cilostazol, las relaciones de las medias geométricas de los parámetros farmacocinéticos de cilostazol en plasma, OPC-13213 y OPC-13015 en aquellos con insuficiencia hepática en comparación con los voluntarios sanos se acerca al 100% [Bramer 1999].

Con base en los resultados del análisis farmacocinético, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve [Bramer 1999]. Sin embargo, se debe tener precaución cuando se administra cilostazol a pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave. No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave [EMC 2009].
Tabla 4. Resumen de los parámetros farmacocinéticos de cilostazol, OPC-13015 y OPC-13213 en pacientes con insuficiencia hepática y en voluntarios sanos [Bramer 1999].

Parámetro	Pacientes con daño Hepático [media (SD) n=12]	Voluntarios sanos [media (SD) n = 12]	Ratio de medias geométricas: (CI 90%)
Cilostazol			
C _{max} (µg/L)	800 (227)	856 (221)	92.5 (75.9,113)
t _{max} (h)	3.5 (2.0-6.0) ^a	3.5 (2.0-6.0)	NC
t _{1/2z} (h)	7.64 (2.06) ^b	10.92 (5.47) ^b	74.4 (56.3,98.3)
AUC _t (µg/L · h)	11200 (4460)	10200 (3750)	108 (78.5,148)
AUC _∞ (µg/L · h)	11800 (4690) ^b	11500 (3500) ^b	98.7 (72.3,135)
CL/F (ml/h/kg)	141.6 (93.8) ^b	132.2 (54.2) ^b	101.3 (74.3,138)
f _u (%)	4.5 (0.5)	4.8 (0.2)	NC
CL _u /F (ml/h/kg)	2621 (1678) ^b	2765 (1198) ^b	91.4 (66.9,125)
V _z /f (L)	106 (44.3)	133 (54.2)	79.8 (58.9,108)
V _{z,u} /F (L)	1980 (829)	2770 (1140)	72.0 (52.8,98.0)
OPC-13015			
C _{max} (µg/L)	156 (39.6)	141 (38.4)	111 (89.6,137)
t _{max} (h)	8.00 (4.0-24.0) ^a	7.00 (4.0-12.0) ^a	NC
t _{1/2z} (h)	12.48 (2.76)	13.1 (6.30)	105 (71.5,154)
AUC _t (µg/L · h)	3640 (1360)	2880 (1320)	129 (87.3,190)
AUC _∞ (µg/L · h)	4490 (1050)	3820 (1630)	125 (88.2,178)
OPC-13213			
C _{max} (µg/L)	60.3 (23.3)	72.5 (26.2)	82.3 (63.2,107)
t _{max} (h)	4.00 (3.0-12.0) ^a	4.00 (3.0-6.0) ^a	NC
AUC _t (µg/L · h)	841 (812)	742 (319)	87.2 (52.9,144)

a Mediana (rango)
b n = 11, la vida media de disposición de la fase terminal no pudo ser evaluada en un 1 participante debido a picos secundarios.
AUC_t = área debajo de la curva de concentración en plasma-tiempo hasta el último punto de tiempo medible; **AUC_∞**= AUC Total; **CI** = intervalo de confianza; **CL/F** = depuración oral aparente; **CL_u/F** = CL/F para el fármaco sin unir; **C_{max}**= concentración máxima en plasma; **f_u** = fracción sin unir del fármaco en plasma; **NC** = no calculado; **t_{max}** = tiempo para alcanzar C_{max}; **t_{1/2z}** = vida media de disposición en la fase terminal; **V_z/F** = volumen aparente de distribución en fase terminal; **V_{z,u}/F** = Vz/F para el fármaco sin unir.

2.5.3.5. Interacciones farmacocinéticas

Cilostazol es metabolizado extensamente a los metabolitos activos e inactivos por las isoenzimas del citocromo P450, principalmente CYP3A4 y en un grado menor CYP2C19. Por lo tanto el uso de otros fármacos que inhiben o son metabolizados por estas enzimas hepáticas puede dar lugar a cambios en las concentraciones plasmáticas de ambos fármacos y, posiblemente, efectos adversos. Cilostazol se debe utilizar con precaución en pacientes que toman fármacos metabolizados por estas enzimas; en pacientes que toman inhibidores de la enzima se debe considerar evitarlo o reducir la dosis [Martindale 2012].

Tabla 5. Farmacocinética de cilostazol y de sus metabolitos activos tras la administración oral de 100 mg de cilostazol antes y después de la coadministración de eritromicina [Jeong 2011].

Parámetro	Cilostazol		OPC-13015		OPC-13213	
	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después
t _{max} (h)	4±2	5±3	7±3	13±9	5±2	46±3
C _{max} (µg/L)	621±172	886±198 (↑ 47%)	129±39	95±28 (↓ 24%)	61±20	78±30 (↑ 29%)
AUC _t (µg/L · h)	8,917±3,252	16,770±9,475 (↑ 87%)	2,667±1,546	2,828±2,165 (↑ 8%)	584±273	1,280±484 (↑ 141%)

Los objetivos del estudio de Kim et al. fueron comparar las propiedades farmacocinéticas de cilostazol y probucol administrados solos y juntos en voluntarios sanos varones coreanos. Se ha reportado que el tratamiento combinado con cilostazol, un agente antiplaquetario, y probucol, un agente antihiperlipidémico, previenen la reestenosis después de la angioplastia coronaria transluminal percutánea. Sin embargo, no se ha evaluado el potencial de las interacciones farmacocinéticas entre los 2 agentes [Kim 2009].

Este estudio abierto en adultos sanos (20-40 años de edad) voluntarios varones consistió en 2 partes. La parte A tuvo un diseño de 1 secuencia, un diseño cruzado 2 períodos en el que cada sujeto recibió cilostazol 100 mg (1 comprimido) en el período 1 y cilostazol 100 mg (1 comprimido) más probucol 500 mg (2 comprimidos) en el periodo 2. La parte B tuvo un diseño

de grupos paralelos en el que un grupo recibió probucol 250 mg (1 comprimido) y el otro recibió probucol 250 mg (1 comprimido) y cilostazol 100 mg (1 comprimido).

Los parámetros farmacocinéticos de cilostazol y probucol no difirieron significativamente cuando los 2 agentes se administraron solos o juntos. En la parte A, las relaciones medias geométricas de $C_{máx}$ y AUC_{0-60h} entre la coadministración y la administración única de cilostazol fueron 0.8882 (CI del 90%, 0.7873 a 1.002) y 1.013 (CI del 90%, 0.8643 a 1.188), respectivamente, para el cilostazol; 0.8758 (CI 90%, 0.7584 a 1.011) y 0.9785 (IC 90%, 0.7600 a 1.260) para el metabolito OPC-13015; y 0.8730 (CI 90%, 0.7486 a 1.018) y 1.004 (CI 90%, 0.8847 a 1.140) para el metabolito OPC-13213. En la parte B, las relaciones medias geométricas de $C_{máx}$ y AUC_{0-648H} entre la coadministración y la administración única de probucol fueron 1.134 (CI 90 %, 0.8177 a 1.572) y 1.070 (CI 90%, 0.7364 a 1.555), respectivamente.

En estos voluntarios varones sanos de Corea, la coadministración de dosis únicas de cilostazol y probucol no tuvo efectos significativos sobre la farmacocinética de la droga [Kim 2009].

2.5.3.6.Farmacodinamia

2.5.3.6.1.Modos de acción

Las fosfodiesterasas (PDEs) son blancos potenciales para la inhibición, con el fin de atenuar los eventos cardiovasculares adversos en pacientes con enfermedad arterial coronaria (CAD). La 3',5'-Adenosina monofosfato cíclico (cAMP) y la 3',5'-Guanosina monofosfato (cGMP) estimulan las proteínas quinasas que son críticas para la regulación de la función celular. Las PDEs convierten la cAMP y la cGMP a las formas inactivas 5'-AMP y 5'-GMP, e influyen en la señalización intracelular corriente abajo. Las PDEs se componen de 11 grandes familias (PDE1-PDE11), cuya distribución y función varían según la especie. El cilostazol es un inhibidor dual de la recaptación de PDE3 y adenosina que pueden tener un papel importante en la reducción de eventos isquémicos asociados con CAD [Jeong 2011].

Cilostazol es un inhibidor selectivo y reversible de la PDE3 ampliamente utilizado, que está altamente expresado en las células musculares lisas miocárdicas y vasculares (VSMCs) y plaquetas. Cilostazol también inhibe la recaptación de adenosina en los eritrocitos, en células endoteliales, en células musculares, y en plaquetas, lo que aumenta los niveles intersticiales y circulatorios de adenosina a concentraciones clínicamente relevantes (~3 mol/L). La adenosina activa a los receptores de adenosina acoplados a proteína G, posee un amplio rango de actividades biológicas y tiene influencia en la supervivencia celular a través de procesos de pre- y post-condicionamiento. En las plaquetas y VSMCs, la interacción de la adenosina con los receptores de adenosina A2 acoplados a G_i resulta en el aumento de cAMP intracelular. Por lo tanto, cilostazol puede aumentar la producción y también inhibir la ruptura de cAMP en las plaquetas y VSMCs. En contraste, la adenosina actúa principalmente en receptores de adenosina A1 acoplados a G_i en miocitos cardíacos y reduce la generación de cAMP, que contrarresta la elevación de cAMP mediante la inhibición de la PDE3 en el corazón. Esta característica única puede contribuir al perfil de seguridad observado de cilostazol, y varios estudios han sugerido un efecto beneficioso de cilostazol en la prevención de arritmias [Jeong 2011].

El mecanismo antiplaquetario de cilostazol difiere en gran medida de la aspirina que bloquea la agregación de plaquetas mediante la inhibición de la vía de la ciclooxigenasa. Hay ensayos de que el cilostazol tiene efecto sinérgico con la aspirina en la inhibición de la agregación plaquetaria. Además, se ha establecido que la adición de cilostazol a la terapia antiplaquetaria

dual (DAT) (aspirina y clopidogrel) se asocia con una mayor inhibición de la actividad de las plaquetas que DAT [Geng 2012].

Tabla 6. Farmacocinética, Farmacodinámica y Mecanismos de cilostazol [Jeong 2011].

Mecanismo	Inhibición de la fosfodiesterasa 3 (plaquetas, VSMC, corazón y adipocitos)	cAMP incrementado			
	Inhibición de la captación de adenosina (eritrocitos, plaquetas, células musculares y células endoteliales)	adenosina incrementada			
Metabolismo	Extensamente metabolizado por el hígado				
	*OPC-13015: principalmente producido por CYP3A4				
	*OPC-13213: principalmente producido por CYP3A5 y 2C19				
Concentración máxima	3-3.65 h				
Efecto máximo	6 h (inhibición plaquetaria)				
Excreción	Orina (74%), heces (20%)				
Efecto objetivo		Dependiente de PDE3 (cAMP)		Independiente de PDE3	
	1. Efecto antiplaquetario	○		○ (adenosina)	
	2. Efecto vasodilatador (relajación de VSMC)	○		○ (adenosina)	
	3. Efecto antiproliferativo (control de proliferación y migración de VSMC)	○		○ (adenosina)	
	4. Efecto en la disfunción endotelial (NO liberación)	△		△ (PGE1, PGI2, Sirt1)	
	5. Efecto antiaterogénico (disminución de moléculas de adhesión, control de células inflamatorias y citoquinas, etc).	△		-	
	6. Control de dislipidemia (disminución de triglicéridos, e incremento del colesterol-HDL y apolipoproteína A1)	△ (lipoproteína lipasa)		-	
	7. Protección contra el daño por isquemia-reperusión (citoprotección)	-		△ (adenosina)	
	8. Efecto cronotrópico positivo	○		-	
	Efecto cronotrópico negativo	-		△ (adenosina)	

O, definido; ⊗, demostrado por varios estudios; VSMC, células del músculo liso vascular; cAMP, adenosina monofosfato cíclico; CYP, citocromo P450; PDE, fosfodiesterasa; NO, óxido nítrico; HDL, lipoproteína de alta densidad; PG , prostaglandina; SIRT, sirtuinas.

Similares a otros miembros de su clase, los efectos primarios de cilostazol consisten en un aumento en cAMP en las plaquetas, músculo liso vascular, células endoteliales y otras células ricas en PDE-III, que pueden conducir a un número de resultados beneficiosos. Entre estos beneficios potenciales, se ha demostrado que cilostazol inhibe la activación/agregación de las plaquetas, reduce la trombosis, aumenta la vasodilatación, e induce la producción de óxido nítrico (NO) [Hashimoto et al 2006], así como también aumenta el flujo de sangre en las extremidades [Elam et al 1998], aumentael colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) enel plasma [Lee et al 2001] y reduce los niveles de triglicéridos en el plasma [Elam et al 1998], potencia la angiogénesis [Lee et al 2001], y reduce la inflamación [Agrawal et al 2007].

Tabla 7. Los efectos beneficiosos de cilostazol [Chi 2008].

• Inhibe la activación plaquetaria y la agregación • Reduce la trombosis • Inhibe la contracción de las células musculares lisas • Inhibe la proliferación de las células musculares lisas • Incrementa el flujo de sangre en las extremidades • Incrementa los niveles plasmáticos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad • Reduce los niveles plasmáticos de triglicéridos • Potencia la angiogénesis • Reduce la inflamación
--

Aunque el mecanismo exacto de los beneficios de cilostazol en la IC sigue siendo desconocido, cualquiera de estas propiedades podría contribuir potencialmente a la eficacia sintomática asociada a este agente farmacológico.

2.5.3.6.2. Efectos de cilostazol en pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo 2

La inflamación y el estrés oxidativo causan génesis y progresión de la aterosclerosis en la diabetes. El estudio de Agrawal et al. tuvo como objetivo evaluar los efectos de cilostazol en estos factores en pacientes hipertensos con diabetes tipo 2.

En el diseño de ensayo clínico aleatorizado, controlado, abierto, preventivo, de adición, 60 pacientes hipertensos con diabetes de tipo 2, de edad ≥ 45 años fueron evaluados clínicamente y para el recuento de leucocitos totales, la velocidad de sedimentación globular, albúmina sérica, proteína hsC reactiva en suero, malondialdehído plasmático, glutatión reducido en sangre y niveles de HbA1c. Después del consentimiento informado, 30 pacientes recibieron cilostazol (100 mg) dos veces al día por vía oral como tratamiento complementario. A 1 mes de seguimiento, 26 pacientes en el grupo control y 22 pacientes en el grupo de cilostazol completaron el ensayo y los parámetros particulares fueron reevaluados [Agrawal 2007].

La edad media y la duración de la diabetes fueron 55 ± 7 años y 8 ± 6 años, respectivamente. En el seguimiento, el grupo de cilostazol mostró disminución significativa ($P < 0.001$) de la proteínas hsC reactiva (23.6 %), la velocidad de sedimentación globular (38.7%), el recuento total de leucocitos (12.6 %), malondialdehído plasmático (17.6%), HbA1c (0.17 %, $p = 0.002$) y aumento de la albúmina de suero (11.9%), glutatión reducido en sangre (3.5%) desde el valor inicial. UKPDS10 años de riesgo de enfermedad cardíaca coronaria disminuyó en un 6% ($P = 0.002$). El grupo de control no mostró una mejoría significativa en el perfil inflamatorio, el estado oxidativo y la HbA1c.

El estrés inflamatorio y oxidativo es alto en pacientes hipertensos con diabetes tipo 2. El cilostazol reduce estos factores, así como el riesgo de enfermedad coronaria en la diabetes mellitus.

2.5.3.6.3.Efectos del cilostazol sobre el perfil lipídico

Además de sus propiedades antiagregantes y vasodilatadoras, cilostazol también puede modular favorablemente las lipoproteínas del plasma mediante el aumento de colesterol HDL y la disminución de triglicéridos [Elam 1998].

Los pacientes con IC tienen un alto riesgo de discapacidad por enfermedades vasculares ateroscleróticas. Por lo tanto, los pacientes pueden beneficiarse de la modificación de las lipoproteínas para alterar el curso clínico de la enfermedad vascular aterosclerótica concomitante. Sin embargo, los mecanismos exactos involucrados en la capacidad de cilostazol para mejorar los perfiles de lípidos siguen siendo desconocidos.

La interleucina-6 (IL-6) suprime la actividad de la lipoproteína lipasa, que modula el metabolismo de los triglicéridos y HDL-C. Para determinar si una reducción de la IL-6 contribuye a la mejora de los perfiles de lípidos, Lee et al. prospectivamente investigaron el efecto de cilostazol ($n = 16$, 100 mg, dos veces al día) en los cambios de los perfiles de lípidos y en la asociación con los cambios de IL-6 en comparación con los de pentoxifilina ($n = 16$, 400 mg, b.i.d) en pacientes con IC [Lee 2001].

Después de ocho semanas de administración de cilostazol a pacientes con IC, las distancias a pie se incrementaron, asociadas con una disminución del 29% en los triglicéridos en plasma y un aumento del 13% en el HDL-C.No se observaron cambios significativos en los perfiles de lípidos en la pentoxifilina y placebo, aunque se logró una mejora similar en distancias a pie en el grupo de pentoxifilina. Los niveles de IL-6 se redujeron significativamente en los pacientes que recibieron cilostazol en comparación con los que recibieron placebo o pentoxifilina. Los cambios inducidos por cilostazol en la IL-6 estuvieron relacionados de forma positiva con los de los triglicéridos en el grupo de cilostazol ($r = 0.63$, $P < 0.05$) y una relación negativa con los de HDL- C ($r = -0.55$, $p < 0.05$).

Estos hallazgos sugieren que, además de la mejora constante de la tolerancia al ejercicio, cilostazol puede mejorar el perfil de lípidos mediante la reducción de liberación de IL-6. Sin embargo, la pentoxifilina no afectó a los perfiles de lípidos, aunque se logró una mejora similar de la distancia máxima recorrida (MWD).

2.5.4.Descripción general de la eficacia

A partir de una base de datos extensa de eficacia fundamentando el beneficio del tratamiento en las mejoras en el rendimiento del pico de ejercicio y la calidad de vida en pacientes con claudicación, cilostazol fue aprobado por la FDA de los Estados Unidos (Administración de Alimentos y Medicamentos) para el tratamiento de los síntomas de la claudicación.

La Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos ha emitido notas de orientación para los ensayos clínicos en IC. El criterio de valoración primario sintomático debe ser la distancia de caminata medida como la distancia a pie sin dolor (PFWD) o la distancia de claudicación inicial (ICD) y la distancia máxima recorrida (MWD) o la distancia de claudicación absoluta (ACD). La fase de tratamiento activo y el seguimiento deben ser ≥ 6 meses. Las distancias de claudicación se evaluaron a través de dos métodos aceptados de la prueba de esfuerzo.

Además, la eficacia de cilostazol en la reducción de la tasa de trombosis del stent y otras complicaciones cardiovasculares después de la colocación de stents liberadores de fármacos en la enfermedad coronaria isquémica está siendo investigada, aunque esta indicación no ha sido aprobada hasta la fecha.

2.5.4.1. Cilostazol en el tratamiento de la claudicación intermitente

Se ha publicado una revisión y un meta-análisis de siete ensayos de fase III multicéntricos, aleatorios, doble ciego, controlados por placebo, de diseño paralelo [Robless 2008] con el objetivo de evaluar la seguridad y eficacia de cilostazol en pacientes con claudicación intermitente moderada a severa.

Se incluyeron siete ensayos doble ciego controlados y aleatorizados de cilostazol versus placebo, o versus otros agentes antiplaquetarios en pacientes con IC estable (estadio II de Fontaine), o sometidos a una intervención quirúrgica vascular (cirugía o angioplastia transluminal percutánea, PTA) para la PAD.

La variable principal es la distancia de claudicación inicial (ICD), la distancia caminada en una cinta para correr antes de la aparición de dolor en la pantorrilla. La variable secundaria es la distancia de claudicación absoluta (ACD) (la distancia máxima caminada sobre una cinta de correr) en los pacientes con claudicación intermitente moderada. Se incluyeron la mortalidad, los eventos cardiovasculares (es decir, el infarto de miocardio y accidente cerebrovascular), índice de presión tobillo-brazo (ABPI), la progresión de la cirugía, calidad de vida y los efectos secundarios.

Los siete estudios incluyeron una comparación entre cilostazol 100 mg versus placebo. Dos estudios incluyeron una comparación independiente con 50 mg de cilostazol dos veces al día [Beebe 1999, Strandness 2002]. Un estudio comparó 150 mg de cilostazol dos veces al día y sólo un estudio comparó cilostazol con 400 mg de pentoxifilina [Dawson 2000].

Estos estudios incluyeron más de 1500 pacientes con IC estable tratados durante un período de 12 a 24 semanas. Hombres y mujeres se incluyeron en todos los estudios y fueron > 40 años en edad con claudicación estable de al menos seis meses de duración y sin progresión significativa en los últimos tres meses.

Todos los pacientes tuvieron enfermedad arterial periférica confirmada por un índice de presión tobillo-brazo en reposo (ABPI) de < 0.9 (siete ensayos) o < 0.8 (un ensayo). La confirmación adicional se obtuvo por una caída de > 10 mm Hg en la presión sistólica del tobillo posterior al ejercicio. También se consideraron elegibles los pacientes que carecen de criterios ABPI pero con un descenso de > 20 mmHg en la presión sistólica del tobillo posterior al ejercicio. Se requirió que

los pacientes demostraran capacidad de ejercicio reproducible estable y fueran inscritos si su ABPI previo a la aleatorización variaba en menos del 20%.

Los resultados de las medidas se evaluaron al inicio del estudio y luego desde la semana dos en intervalos de cuatro semanas hasta el final del estudio. El análisis de Intención de tratamiento (ITT) se realizó en todos los pacientes asignados al azar al tratamiento que se sometieron a las pruebas estándar utilizando la última observación realizada. En esta revisión se utilizó la WMD en la distancia de caminata desde la línea de base para comparar los resultados de los ensayos.

La diferencia de medias ponderada (WMD) para la ICD fue mejorada después del tratamiento con cilostazol 100 mg dos veces al día (WMD 31.1 m, CI al 95 %: 21.3 a 40.9 m) y también para ACD estuvo a favor del tratamiento de cilostazol (WMD 49.7 m; CI del 95%: 24.2-75.2 m) en comparación con el placebo. La WMD para la ICD fue a favor del tratamiento con cilostazol 50 mg dos veces al día (WMD 41.3 m; CI del 95%: -7.1 a 89.7 m) en comparación con el placebo. Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Los participantes que recibieron cilostazol 150 mg dos veces al día tuvieron un aumento de la ICD (WMD 15.7 m; CI del 95%: -9.6 a 41.0 m) en comparación con los que recibieron placebo. Un estudio también incluyó una comparación con pentoxifilina. En este estudio, los participantes que recibieron cilostazol presentaron una mejoría significativa en la ICD en comparación con el placebo.

Sólo tres ensayos informaron la media de ABPI antes y después del tratamiento con cilostazol [Dawson 2000, Elam 1998, Money 1998]. Los tres compararon 100 mg de cilostazol dos veces al día con placebo. En un ensayo hubo una tercera rama, donde los pacientes recibieron pentoxifilina [Dawson 2000]. La WMD para el cambio en la media de ABPI fue a favor del tratamiento con cilostazol (WMD 0.06; CI del 95%: 0.03 a 0.09) en comparación con el placebo.

Los pacientes que recibieron cilostazol (50 mg y 100 mg dos veces al día) en tres ensayos informaron mejoras en los componentes de salud física de los cuestionarios SF-36 en comparación con los pacientes que recibieron placebo [Beebe 1999, Money 1998, Strandness 2002]. Estos incluyeron mejoras significativas en las subescalas de salud física de la función física ($P = 0.002$) y dolor corporal ($P < 0.05$). No hubo diferencias significativas en los componentes de salud mental de los cuestionarios SF-36 de calidad de vida entre cilostazol y el placebo.

Un ensayo informó cambios significativos en la Medida de Resultados de Claudicación (COM) para el dolor/malestar al caminar, cambio en el dolor/malestar y dolor/malestar durante la actividad física ($P < 0.01$) [Beebe 1999]. En cuanto al Cuestionario de Impedimento al Caminar (WIQ), hubo dos ensayos que informaron una mejoría significativa en la percepción de los pacientes de la velocidad de la marcha ($P < 0.05$) con cilostazol [Beebe 1999, Money 1998]. Sin embargo sólo un ensayo informó una mejoría en la distancia a pie con cilostazol [Beebe 1999].

Tres ensayos informaron la evaluación subjetiva de la respuesta al tratamiento. Un número significativamente mayor de pacientes que recibieron cilostazol informaron mejoría de los resultados mejoraron (mejor o mucho mejor) en comparación con el valor inicial (50% a 55% frente a 19% a 39%, $p < 0.05$) [Beebe 1999, Strandness 2002, Monet 1998].

2.5.4.2. Cilostazol después de la intervención coronaria percutánea (PCI)

La intervención coronaria percutánea (PCI) y el implante de stent son generalmente seguidos de terapia antiplaquetaria dual (DAT, aspirina y clopidogrel) para reducir los eventos isquémicos. Sin embargo, la restenosis sigue siendo un problema importante que reduce la calidad de vida y aumenta los costos. La adición de cilostazol a la DAT intensifica la inhibición plaquetaria existente y agrega un nuevo efecto de inhibir la hiperplasia íntima, lo que potencialmente reduciría la reestenosis y mejoraría los resultados clínicos [Friedland 2012].

En los últimos años, se han diseñado ensayos clínicos para comparar la eficacia y seguridad de la terapia antiplaquetaria triple incluyendo cilostazol frente al tratamiento estándar antiplaquetario doble en la reducción de la hiperplasia neo íntima [Mohammad 2010].

En un ensayo multicéntrico, aleatorizado, prospectivo, Lee et al compararon los efectos de la terapia antiplaquetaria triple con clopidogrel, cilostazol y aspirina (n = 250) con los de la terapia antiplaquetaria doble con clopidogrel y aspirina (n = 250) en la hiperplasia neo íntima en pacientes adultos con lesiones coronarias largas que se sometieron a la colocación de un stent liberador de fármaco (DES). Los pacientes elegibles fueron mayores de 18 años; tenían angina de pecho, un resultado de prueba de esfuerzo positivo, o ambos, y tenían una lesión diana coronaria nativa con el diámetro de la estenosis $\geq 50\%$ en la angiografía (diámetro estándar visual ≥ 2.5 mm y longitud de ≥ 25 mm), con una longitud total de stent planificada ≥ 32 mm. Los pacientes recibieron una dosis de carga de clopidogrel, 300 mg, y aspirina, 200 mg, antes de la implantación del DE. Clopidogrel, 75 mg/día fue continuado durante al menos 6 meses. Los pacientes en el grupo de terapia triple recibieron una dosis de carga de cilostazol, 200 mg, seguido por cilostazol, 100 mg b.i.d, durante 6 meses. Se administró un antagonista del receptor IIb/IIIa de glicoproteína antes de la colocación del stent a criterio del médico [Lee 2007].

El resultado primario fue la prevención de la pérdida tardía intra-stent a los 6 meses. Los objetivos secundarios incluyeron resultados angiográficos a los 6 meses (pérdida tardía en el segmento), eventos cardíacos adversos mayores (muerte, MI, y TLR) a los 9 meses, TVR, tasas de trombosis del stent, reacciones adversas a los medicamentos, y sangrado (menor y mayor). En el segmento se incluyó el segmento de vaso con stent más las zonas proximal y distal a cada extremo del stent (es decir, 5 mm en cada lado). La trombosis del stent se definió como la oclusión del stent angiográficamente documentado con o sin la presencia de acontecimientos isquémicos agudos, muerte súbita inexplicable, y MI relacionado con la trombosis [Lee 2007]. La población del estudio tenía una edad media de 61 años, 55% eran hipertensos, 32% a 34% tenían DM, y el 10% tenía un PCI previo. No hubo diferencias significativas entre los grupos al inicio del estudio. A los 6 meses, el grupo de tratamiento triple tuvo reducciones significativas en la media (SD) en la pérdida tardía del stent en comparación con aquellos en el grupo de terapia dual (0.22 [0.48] frente a 0.32 [0.51] mm, respectivamente, P = 0.031) y también la pérdida tardía en el segmento (0.34 [0.49] frente a 0.51 [0.49] mm, P = 0.001).

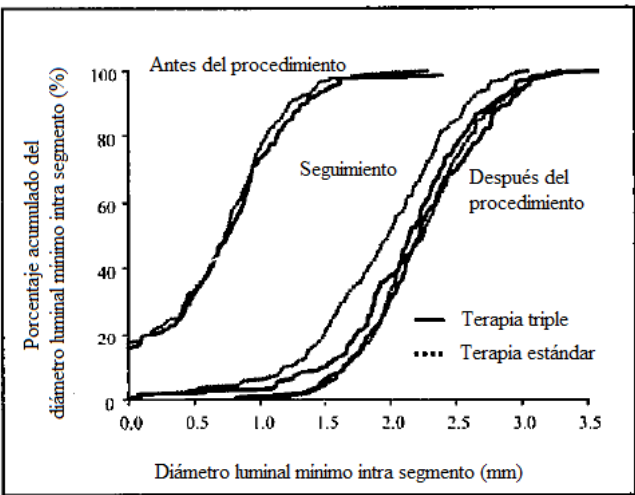


Figura 3. Curva de distribución acumulada de todo el segmento de diámetro luminal mínimo antes y después del método y en el seguimiento angiográfico [Lee 2007].

La trombosis subaguda ocurrió en 1 paciente (0.4%) en el grupo de terapia triple, y la trombosis tardía del stent ocurrió en 1 paciente (0.4%) en el grupo de terapia dual ($P = \text{NS}$). A los 9 meses, los pacientes del grupo de tratamiento triple tuvieron tasas significativamente más bajas de resultado compuesto en comparación con los del grupo de terapia doble (3.6% versus 8.0 %, $P = 0.036$) y también tasas significativamente más bajas de eventos cardíacos adversos mayores (2.8% versus 7.6%, $P = 0.016$) [Lee 2007].

Los autores concluyeron que el cilostazol redujo significativamente la pérdida tardía a los 6 meses después de la implantación de DES y la aparición de la TLR y los eventos cardíacos adversos mayores en pacientes con lesiones coronarias largas.

Los mismos autores realizaron un estudio multicéntrico, prospectivo y aleatorizado comparando los efectos de la terapia antiplaquetaria triple (con clopidogrel, cilostazol y aspirina, $n = 200$) con los de la terapia antiplaquetaria dual (con clopidogrel y aspirina, $n = 200$) en hiperplasia neo íntima en pacientes con DM que se sometieron a la colocación de DES [Lee 2008]. La dosificación del fármaco y la duración fueron los mismos que en el ensayo anterior, al igual que el estudio de criterios de valoración. No hubo diferencias significativas en las características de los pacientes entre los 2 grupos. A los 6 meses, el grupo de tratamiento triple tuvo tasas significativamente más bajas de reestenosis en segmento en comparación con aquellos en el grupo de terapia dual (8.0 % versus 15.6 %, respectivamente; $\text{RR} = 0.51$; $\text{CI del } 95\%, 0.27\text{-}0.96$; $P = 0.033$). En los pacientes que recibieron stents liberadores de sirolimus, el análisis multivariado indicó una reducción significativa en las tasas de reestenosis intra-stent y en segmento con la terapia triple en comparación con las tasas en la terapia dual (ambos, $P = 0.001$); sin embargo, no hubo diferencias en las tasas de reestenosis en los pacientes que recibieron stents liberadores de paclitaxel.

El estudio de Lee et al. mostró que la administración de cilostazol después de la PCI podría reducir significativamente la incidencia de reestenosis intra-stent. Por lo tanto, el estudio realizado por Chen et al. fue diseñado para evaluar la seguridad y eficacia de la administración adicional de cilostazol con aspirina y clopidogrel en una práctica clínica de cardiología en el mundo actual de los pacientes que se presentan con infarto de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI) que recibieron PCI primaria con DES [Chen 2009].

El principal hallazgo de este estudio es que, en comparación con la terapia antiplaquetaria dual tradicional, la terapia antiplaquetaria triple con cilostazol adicional redujo significativamente la incidencia de muerte cardíaca, mortalidad total, y eventos cardíacos adversos mayores totales (MACEs) a los 8 meses en pacientes con STEMI agudo que se sometieron a PCI primaria con DES.

Un total de 4203 pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST sometidos a PCI primaria con DES se analizaron retrospectivamente en el Registro de Infarto Agudo de Miocardio de Corea. Ellos recibieron o terapia dual (aspirina más clopidogrel; grupo dual, $n = 2569$) o triple (aspirina más clopidogrel y cilostazol, grupo triple, $n = 1634$), o terapia antiplaquetaria. Dosis de carga de aspirina y clopidogrel se administraron inmediatamente después de que los pacientes aceptaron recibir PCI. Las dosis de carga y mantenimiento fueron 200 y 100 mg q.i.d para aspirina y 300 a 600 y 75 mg q.i.d. para clopidogrel. Se administró cilostazol inmediatamente después del método PCI; su dosis de carga y mantenimiento fueron 200 y 100 mg b.i.d, respectivamente. La terapia antiplaquetaria dual se administró a todos los pacientes por 6 meses según las directrices existentes. Se administró cilostazol al grupo de terapia antiplaquetaria triple por lo menos 1 mes después de la intervención inicial. Después

de la interrupción de cilostazol, los pacientes en el grupo triple recibieron tratamiento antiplaquetario dual.

Los grupos triples y dobles tuvieron características clínicas basales similares. Además, estos 2 grupos también tuvieron características angiográficas de nivel basaly de método PCI casi similares, tal como se muestra en la Tabla 8.

Tabla 8. Características Angiográficas Basales y del método PCI [Lee 2007].

Variables	Terapia Dual (n=2569)	Terapia Triple (n=1634)	P
Lesión objetivo, n(%)			0.215
LAD	1387 (54.0)	866 (53.0)	
RCA	919 (35.1)	576 (35.3)	
LCx	242 (9.4)	169 (10.3)	
Izquierda principal	21 (0.8)	23 (1.4)	
Vasos enfermos, n(%)			0.005
Individual	1207 (47.1)	808 (49.4)	
Doble	790 (30.8)	471 (28.8)	
Triple	540 (21.0)	316 (19.4)	
Izquierda principal enferma	30 (1.2)	39 (2.4)	
Método TIMI grado de flujo, n(%)			0.17
0	1536 (59.8)	962 (58.9)	
I	288 (11.2)	167 (10.2)	
II	329 (12.8)	248 (15.2)	
II	416 (16.2)	257 (15.7)	
Tipo de stent, n(%)			<0.001
Elución de Sirolimus	1335 (52.0)	638 (39.0)	
Elución de Paclitaxel	674 (26.2)	765 (46.8)	
Elución de Zotarilimus	205 (8.0)	92 (5.6)	
Elución de otros fármacos	355 (13.8)	139 (8.5)	
Diámetro de stent, mm	3.17±0.41	3.18±0.38	0.351
Longitud de stent, mm	25.27±6.03	25.65±6.39	0.052
Total de stents por paciente, n	1.35±0.67	1.53±0.81	<0.001
Post-método TIMI grado de flujo			0.703
0	26 (1.0)	18 (1.1)	
I	17 (0.7)	8 (0.5)	
II	117 (4.6)	65 (4.0)	
II	2409 (93.8)	1543 (94.4)	

LAD indica la arteria descendiente anterior izquierda; RCA, arteria coronaria derecha; LCx, circunflejo izquierdo; y TIMI, Trombosis en Infarto al Miocardio

Los resultados clínicos hospitalarios mostraron que el grupo triple tuvo una incidencia significativamente menor de muerte cardíaca y de muerte total que el grupo dual. La incidencia de infarto de miocardio recurrente y eventos de sangrado mayor fueron similares entre estos 2 grupos (Tabla 9).

Tabla 9. Resultados clínicos acumulados a 8 meses [Lee 2007].

Variables	Terapia Dual (n=2569), n(%)	Terapia Triple (n=1634), n(%)	P
Resultados intra hospitalarios			
Muertes cardíacas	61 (2.4)	21 (1.3)	0.013
Muertes totales	88 (3.4)	36 (2.2)	0.022
MI recurrente	6 (0.2)	6 (0.4)	0.429
Eventos importantes de sangrado	10 (0.4)	3 (0.2)	0.242
Resultados a 8 meses			
Muertes cardíacas	83 (9.2)	33 (2.0)	0.019
Muertes totales	125 (4.9)	51 (3.1)	0.006
MI recurrente	9 (0.4)	7 (0.4)	0.689
CABG	4 (0.2)	2 (0.1)	1.000
PCI repetida	101 (3.9)	61 (3.7)	0.745
TLR	29 (1.1)	27 (1.7)	0.149
MACEs totales	240 (9.3)	124 (7.6)	0.049

CABG indica cirugía de revascularización coronaria

Varios eventos cardiacos adversos mayores a los 8 meses fueron comparados entre estos 2 grupos.En comparación con el grupo dual, el grupo triple tuvo una incidencia similar de eventos de sangrado mayor, pero una incidencia significativamente menor de mortalidad hospitalaria. Los resultados clínicos a los 8 meses mostraron que el grupo triple tuvo una incidencia significativamente menor de muerte cardíaca (Índice de Odds ajustado, 0.52; intervalo de confianza al 95 %, 0.32 a 0.84, P = 0,007), muerte total (Índice de Odds ajustado, 0.60; intervalo de confianza del 95%, 0.41 hasta 0.89, P = 0,010) y MACEs totales (Índice de Odds ajustado, 0.74; intervalo de confianza del 95%, 0.58 a 0.95, P = 0.019) que el grupo dual.

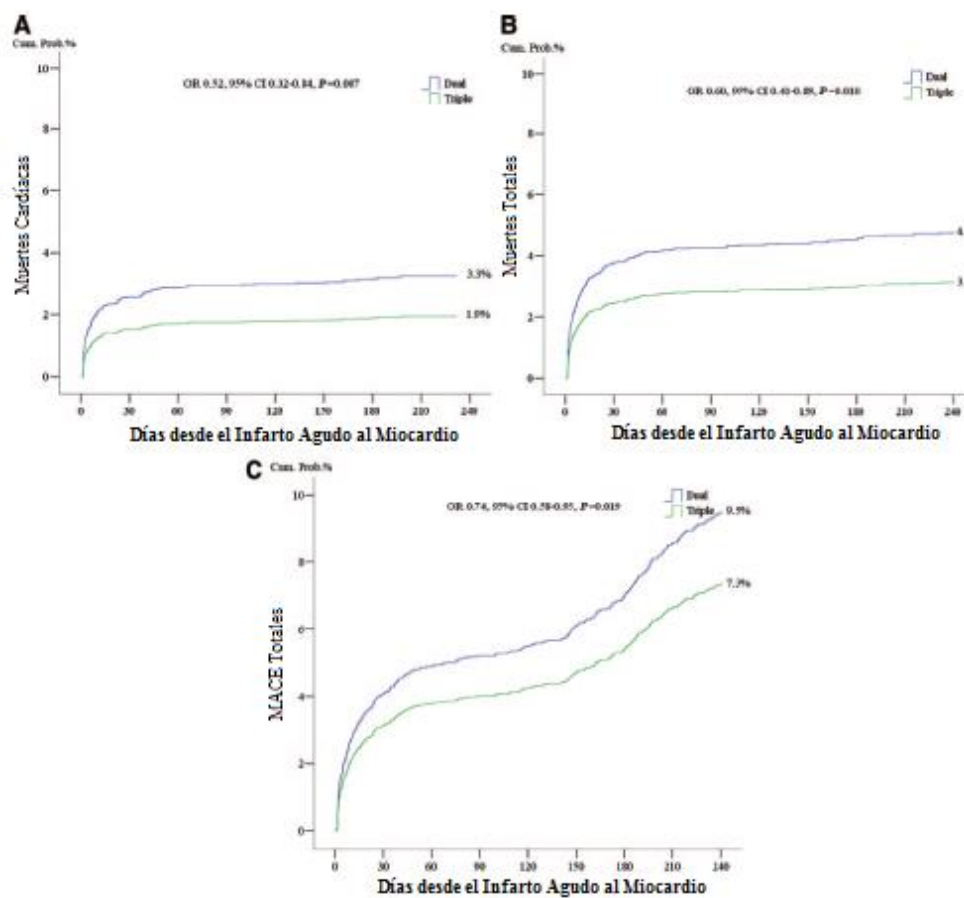


Figura 4. Incidencia acumulada ajustada de muerte cardiaca (A), muertes totales (B) y MACEs (C) a los 8 meses en pacientes que recibieron terapia antiplaquetaria triple o dual [Chen 2009]

El análisis de subgrupos mostró que los pacientes mayores (> 65 años), mujeres, y diabéticos obtuvieron más beneficios de la terapia antiplaquetaria triple que sus contrapartes que recibieron la terapia antiplaquetaria dual.

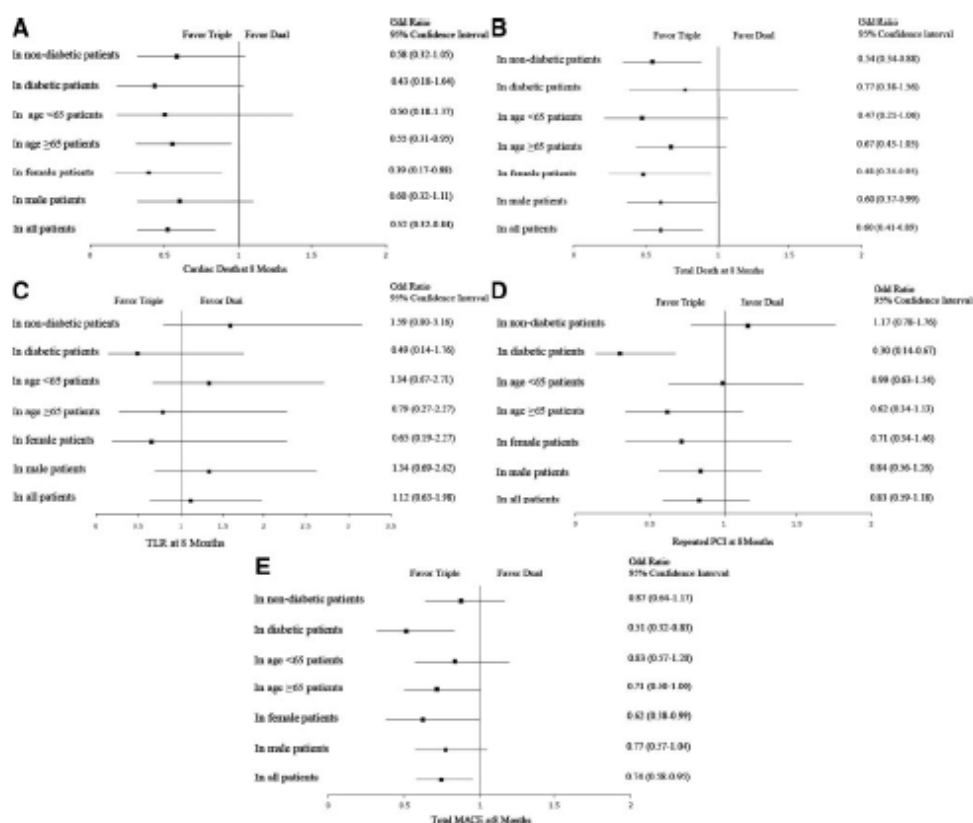


Figura 5. Índice de Odds ajustados (ORs) para la incidencia de muerte cardiaca de 8 meses (A), muertes totales (B), TLR (C), PCI repetidos (D), o MACEs totales (E) asociados con la terapia antiplaquetaria triple en toda la población de estudio y en diferentes subgrupos de pacientes según el sexo, la edad y la diabetes mellitus (DM) [Lee 2007]

El presente estudio mostró que el tratamiento agresivo antiplaquetario con aspirina, clopidogrel, y cilostazol no sólo tuvo un buen perfil de seguridad, sino también mejora de los resultados clínicos de término medio en pacientes con STEMI agudo sometidos a PCI primaria en la era de DES. La triple terapia antiplaquetaria parece ser superior a la terapia antiplaquetaria dual en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST sometidos a PCI con DES. En particular, las pacientes, los pacientes de edad y pacientes diabéticos parecen obtener más beneficios de la terapia antiplaquetaria triple. Por lo tanto, estos resultados podrían proporcionar el fundamento para el uso de la terapia antiplaquetaria triples en estos pacientes [Chen 2009].

Ensayos controlados aleatorios (RCTs) que examinaron el beneficio de la adición de cilostazol a DAT después de la PCI han arrojado resultados contradictorios o no concluyentes. Por lo tanto, Friedland et al. realizaron una revisión sistemática y un meta-análisis de ensayos controlados aleatorios para evaluar el efecto sobre los resultados clínicos y la seguridad de la adición de cilostazol a DAT después de la PCI, comparando DAT con y sin cilostazol después de la ICP. Los datos se agruparon mediante modelos de efectos aleatorios y estratificados en duración de crecimiento a corto plazo (1 mes), mediano plazo (1 a 12 meses) y largo plazo (> 12 meses) [Friedland 2012].

Doce ensayos controlados aleatorios con 5655 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. La adición de cilostazol a la terapia antiplaquetaria dual no se asoció con un cambio significativo en la revascularización de la lesión tratada (TLR) y revascularización del vaso

tratado (TVR) a seguimiento de corto plazo. Sin embargo, el TLR y TVR se redujeron significativamente en el seguimiento a mediano plazo (riesgo relativo 0.57, intervalo de confianza del 95%: 0.39 a 0.84, y riesgo relativo 0.62, intervalo de confianza del 95%: 0.47 a 0.83, respectivamente). Los datos relativos a TLR y TVR de seguimiento a largo plazo fueron limitados y no concluyentes.

No se han reportado diferencias significativas en la adición de cilostazol comparado con DAT en términos de mortalidad, infarto de miocardio o sangrado grave en cualquier tiempo de seguimiento.

En conclusión, la adición de cilostazol a la terapia antiplaquetaria dual después de la intervención coronaria percutánea tiene efectos favorables sobre TLR y TVR en 1 a 12 meses, sin diferencias en los resultados adversos en cualquier tiempo de seguimiento [Friedland 2012].

La combinación de cilostazol, aspirina y clopidogrel (terapia triple) después de la PCI se ha considerado como una terapia alternativa. Wang et al. realizaron un meta-análisis basado en 8 ensayos controlados aleatorios con un total de 3332 pacientes para comparar la eficacia y seguridad de esta triple terapia con la terapia tradicional dual (aspirina y clopidogrel) [Wang 2012].

Tradicionalmente, la terapia antiplaquetaria dual que combina la aspirina con clopidogrel se ha aplicado para prevenir la trombosis del stent después de la PCI. Si la combinación de cilostazol, aspirina y clopidogrel (terapia triple) después de la PCI con stents coronarios mejora los resultados todavía no está muy claro. Para comprender mejor los beneficios de la triple terapia y la terapia dual, los autores realizaron un meta-análisis de ensayos aleatorios que compararon las terapias triples y dobles.

Los hallazgos sugieren que la terapia triple es más eficaz que la terapia dual en la prevención de la reestenosis (índice de Odds [OR]: 0.52, intervalo de confianza del 95% [CI]: 0.40-0.66, $P < 0.00001$), mantenimiento de diámetro luminal mínimo (OR: 0.15, CI del 95%: 0.10-0.20, $P < 0.00001$), evitar la revascularización del vaso diana (OR: 0.62, CI del 95%: 0.47-0.82, $P = 0.001$). No hubo una diferencia significativa en los eventos cardíacos mayores y cerebrovasculares adversos entre los 2 tratamientos, excepto la tasa de incidencia menor de revascularización de la lesión en el grupo de triple terapia (OR: 0.42, IC del 95%: 0.26 a 0.69, $P = 0.0005$). Los autores atribuyeron el beneficio a las acciones antiplaquetarias, anti-inflamatorias y antiproliferativa adicionales de cilostazol. Las complicaciones hemorrágicas no aumentaron, y no hubo diferencia significativa en la muerte cardíaca, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular entre los grupos de terapia triple y dual. La terapia triple es más beneficiosa en la prevención de TLR en comparación con la terapia dual.

Sin embargo, la triple terapia se asocia con un mayor nivel de eventos adversos relacionados al medicamento, incluyendo erupción cutánea (OR: 2.45, CI del 95%: 1.41-4.23, $P = 0.001$), trastornos gastrointestinales (OR: 2.59, CI del 95%: 1.26-5.30, $P = 0.009$), e interrupción del tratamiento (OR: 3.80, CI del 95%: 1.59-9.10, $P = 0.003$), pero no hubo diferencia en el sangrado en comparación con la terapia dual (OR: 1.05, CI del 95%: 0.71–1.55, $P = 0.80$).

2.5.4.3. Cilostazol en la progresión de la aterosclerosis carotídea

En estudios clínicos, se ha establecido que cilostazol tiene un efecto antiproliferativo contra la reestenosis intra stent. Sin embargo, sigue siendo incierto si cilostazol puede prevenir la progresión de la aterosclerosis carotídea [Geng 2012]. Por lo tanto, el objetivo del estudio de

Geng et al. fue investigar el efecto del cilostazol sobre el espesor íntima-media carotídeo (IMT) en pacientes con alto riesgo de desarrollar aterosclerosis.

Cinco RCTs con 698 pacientes [597 sujetos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2)] se incluyeron en este estudio. El cilostazol se asoció con una reducción significativa en la progresión del IMT de la carótida (WMD, -0.08mm, CI del 95% -0.13, -0.04; P = 0.00003). El análisis de subgrupos demuestra que la monoterapia con cilostazol o adición a la terapia antiplaquetaria dual (aspirina y clopidogrel) fue superior al placebo (WMD, -0.04 mm, CI del 95% -0.05, -0.03, P < 0.00001), a ningún medicamento antiplaquetario (WMD, -0.12 mm, CI del 95% -0.21, -0.03, P = 0.008), a la monoterapia con aspirina (WMD, -0.06mm, CI del 95% -0.12, 0.00; P = 0.004) o terapia antiplaquetaria dual (WMD, -0.16mm, CI del 95% -0.30, -0.02, P = 0.03) en la prevención de la progresión del IMT de la carótida. Cilostazol dio como resultado una disminución significativa del colesterol total (WMD -8.47 mg/dl, CI del 95% -14.18, -2.75, P = 0.004) y LDL-C (WMD -8.25 mg/dl, CI del 95% -14.15, -2.36, P = 0.006) y tendencias favorables en la reducción de los triglicéridos (WMD -15.83 mg/dl, CI del 95% -32.14, 0.48, P = 0.06).

Se sugiere que el cilostazol puede tener efectos beneficiosos en la prevención de la progresión de la aterosclerosis carotídea y mejorar el perfil lipídico pro-aterogénico, especialmente en pacientes con DM2. Si el efecto anti-aterosclerótico de cilostazol es independiente de la mejora de la dislipidemia pro-aterogénica necesita más investigación [Geng 2012].

2.5.4.4. Cilostazol en el accidente cerebrovascular isquémico agudo

Los ensayos aleatorios recientes han demostrado que el cilostazol es superior a la aspirina para la prevención secundaria del accidente cerebrovascular. Por lo tanto, Nakamura et al. plantearon la hipótesis de que la combinación de cilostazol con aspirina es más eficaz que la aspirina sola en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo. Este estudio aleatorizado comparó los efectos de la aspirina oral sola con la aspirina más cilostazol en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico no-cardioembólico dentro de las 48 h del inicio del accidente cerebrovascular [Nakamura 2012].

En este estudio, la frecuencia de deterioro neurológico precoz o recurrencia de accidentes cerebrovasculares se comparó entre los pacientes que comenzaron la aspirina sola y los que comenzaron cilostazol combinado con aspirina durante la fase aguda del accidente cerebrovascular isquémico [Nakamura 2012].

Los puntajes de la Escala de Ictus del Instituto Nacional de Salud (NIHSS) y la Escala de Rankin modificada (mRS) se verificaron antes y después de 4 días y 6 meses de la administración del fármaco. Los criterios de valoración primarios y secundarios fueron deterioro neurológico o recurrencia de accidente cerebrovascular (puntuación NIHSS ≥ 1) dentro de los 14 días y 6 meses, respectivamente. Para el análisis estadístico, se llevó a cabo un análisis durante el tratamiento. Setenta y seis pacientes fueron incluidos en el estudio. El criterio de valoración primario fue significativamente mayor en el grupo de aspirina que en el grupo de aspirina más cilostazol (28% versus 6%, riesgo relativo (RR): 0.21, intervalo de confianza del 95%(CI): 0.05-0.87, P = 0.013).

Tabla 10. Criterios de valoración primarios y secundarios en la combinación de cilostazol con aspirina en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo [Nakamura 2012].

	Aspirina	Cilostazol + aspirina	RR (CI 95%)	P
Criterio de valoración Primario				
Deterioro neurológico o recurrencia dentro de los 14 días	10 (28)	2 (6)	0.21 (0.05-0.87)	0.013
Recurrencia de accidente cerebro vascular dentro de los 14 días	3 (8)	1 (3)	0.34 (0.04-3.14)	n.s
Estado funcional favorables				
Al día 14				
mRS 0-1	13 (50)	21 (64)	1.27 (0.80-2.02)	n.s
Criterio de valoración secundario				
Deterioro neurológico o recurrencia dentro de los 6 meses	0	1 (4)	-	-
Estado funcional favorable al mes 6				
mRS 0-1	13 (65)	26 (96)	1.48 (1.07-2.06)	0.0048
Eventos cardiovasculares	1 (4)	0	-	-
Complicaciones de sangrado mayores	1 (3)	0	-	-

Los datos mostrados como n° de pacientes (%), RR y CI indican el riesgo relativo y el intervalo de confianza, respectivamente.

Las puntuaciones medias NIHSS basales fueron de 2.8 ± 1.6 y 3.2 ± 1.5 en el grupo de aspirina y el grupo de aspirina más cilostazol, respectivamente. La media de los cambios en las puntuaciones NIHSS entre el día 15 y el mes 6 fueron -0.5 ± 0.6 y -0.9 ± 1.2 en el grupo de aspirina y el grupo de aspirina más cilostazol, respectivamente. Entre los pacientes que no alcanzaron los criterios de valoración, la mejoría media en la puntuación NIHSS a los 14 días tendió a ser mejor (-1.8 ± 1.2 versus -1.2 ± 1.0, P = 0.078) y la frecuencia del estado funcional favorable de mRS 0-1 a los 6 meses fue significativamente mayor (RR: 1.48, CI del 95%: 1.07-2.06, P = 0.0048) en el grupo de aspirina más cilostazol que en el grupo de aspirina.

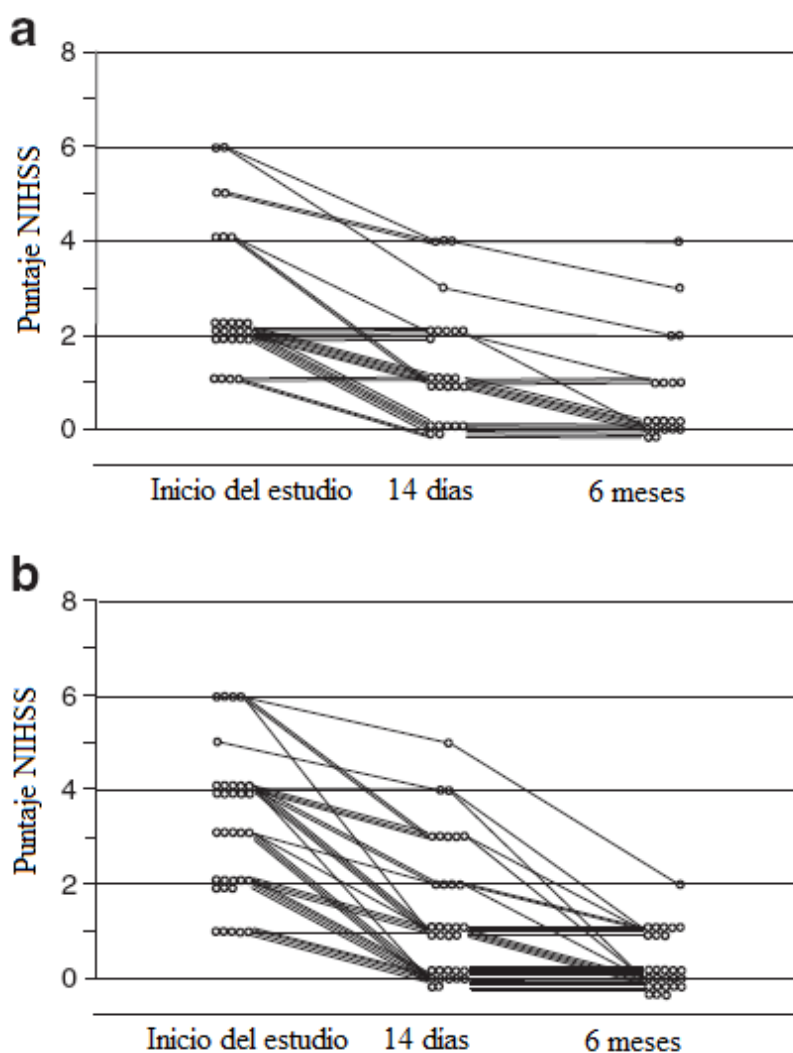


Figura 6. Cambios individuales en las puntuaciones de NIHSS entre los pacientes que no alcanzaron el criterio de valoración primario ni el secundario (a) en el grupo de aspirina y (b) el grupo de aspirina más cilostazol [Nakamura 2012]

Estos datos sugieren que los pacientes tratados con aspirina más cilostazol durante la fase aguda del accidente cerebrovascular tuvieron menos deterioro neurológico y el estado funcional más favorable que los tratados con aspirina sola [Nakamura 2012].

2.5.4.5. Cilostazol en pacientes con CKD sometidos a hemodiálisis

La enfermedad renal crónica (CKD) es un factor de riesgo cardiovascular conocido y se asocia con una mayor mortalidad después de la PCI exitosa con stents liberadores de fármacos. Aunque la terapia antiplaquetaria dual (clopidogrel y aspirina) es la piedra angular del tratamiento para los pacientes con síndrome coronario agudo y los que se someten a PCI, la CKD es un factor de baja respuesta a clopidogrel. Por lo tanto, los objetivos del estudio de Woo et al. fueron evaluar los efectos de la respuesta plaquetaria con clopidogrel o cilostazol en pacientes con CKD sometidos a hemodiálisis crónica. Las diferencias en los marcadores de activación de plaquetas también fueron evaluadas antes y después de la administración de clopidogrel y cilostazol. Los autores realizaron un estudio prospectivo, aleatorizado para comparar el grado de inhibición plaquetaria y los marcadores de activación plaquetaria por el adyuvante cilostazol (clopidogrel 75 mg/d + cilostazol 100 mg dos veces al día) con clopidogrel (75 o 150 mg/día) en pacientes con CKD sometidos a hemodiálisis [Woo 2011].

Se inscribieron setenta y cuatro pacientes con CKD sometidos a hemodiálisis e intervención coronaria percutánea. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir clopidogrel (75 mg/d [grupo 1, n = 24]), dosis alta de mantenimiento de clopidogrel (150 mg/d [grupo 2, n = 25]), o clopidogrel (75 mg/d) con cilostazol (200 mg/d [grupo 3, n = 25]) durante 14 días. Otros 50 pacientes con función renal normal sometidos a intervención coronaria percutánea fueron tratados con 75 mg de clopidogrel y sirvieron como grupo de control.

Las mediciones de la función plaquetaria basales fueron similares en los 3 grupos de pacientes; sin embargo, los grupos de CKD tuvieron significativamente mayor actividad de agregación de plaquetas en comparación con los grupos control. La tasa de alta reactividad en el tratamiento plaquetario fue significativamente menor en el grupo 3 que en los grupos 1 y 2 (10 % versus 43% versus 32%, respectivamente, $P < 0.05$).

Después de 14 días de la terapia antiplaquetaria, los cambios en el ligando CD40 soluble en plasma y los niveles solubles de P-selectina fueron significativamente mayores en el grupo 3 en comparación con los grupos 1 y 2 ($P < 0.01$); sin embargo, no hubo diferencias significativas en la función plaquetaria y en los marcadores de activación entre los grupos 1 y 2.

Estos resultados muestran que el cilostazol adyuvante mejora la inhibición plaquetaria en comparación con 75 o 150 mg de clopidogrel en pacientes con CKD sometidos a hemodiálisis [Woo 2011].

2.5.4.6. Cilostazol en enfermedades cerebrovasculares

Un reciente ensayo controlado aleatorio comparó los efectos de cilostazol con aspirina en las células progenitoras endoteliales (EPCs), un marcador sustituto para enfermedades cardiovasculares y del metabolismo de los lípidos circulantes. Este estudio muestra que cilostazol aumenta las EPC circulantes y disminuye la LDL de pequeña densidad en pacientes diabéticos con isquemia cerebral [Hiroki 2011].

2.5.4.7. Cilostazol en el bloque atrioventricular

Un estudio reciente informó de un caso de bloqueo auriculoventricular (AV) avanzado, en el que el tratamiento con cilostazol fue eficaz en la recuperación de la conducción AV. El paciente fue derivado al hospital para un examen minucioso del bloqueo AV avanzado y la implantación de un marcapasos permanente. Aunque el paciente había experimentado bloqueo AV de tercer grado con sincronía AV ocasional por más de dos días, la conducción AV se recuperó por completo después del tratamiento con cilostazol oral a 200 mg/día [Nimura 2011].

Los autores sugirieron que cilostazol podría ser eficaz en el bloqueo AV avanzado en algunos casos particulares debido a su acción inhibitoria PDEs tipo 3 y puede ser una herramienta útil como un puente para la terapia de marcapasos permanente en esos casos. Como solamente se describe un caso, será necesario un estudio con población más grande para extraer un grupo efectivo de cilostazol en los casos de bloqueo AV [Nimura 2011].

2.5.5. Descripción general sobre seguridad

Los efectos adversos (AEs) de cilostazol incluyen dolor de cabeza, mareos, palpitaciones y diarrea; también se han reportado edema, náuseas y vómitos, arritmias cardíacas, dolor en el pecho, rinitis, equimosis, y erupciones de la piel. La toxicidad cardiovascular se ha informado en estudios animales con cilostazol, y el uso oral prolongado de otros inhibidores de

fosfodiesterasa (tales como amrinona) para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca se ha asociado con un aumento de la mortalidad. Por tanto, el uso de cilostazol en pacientes con cualquier grado de insuficiencia cardíaca está contraindicado. También está contraindicado en pacientes con una predisposición conocida a sangrado, una historia de arritmias ventriculares, prolongación del intervalo QT, insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada a severa. Se debe evitar usar cilostazol o se debe usar en dosis reducidas en pacientes que toman inhibidores de las isoenzimas del citocromo P450 CYP3A4 o CYP2C19 [Martindale 2012].

2.5.5.1. Seguridad de cilostazol en pacientes con IC

En la revisión y el meta análisis de Robless et al., los autores informan que cilostazol es bien tolerado y que su perfil de efectos secundarios incluye síntomas de dolor de cabeza, diarrea, dolor, infección, rinitis, faringitis, edema periférico y náuseas en el 5% o más de los pacientes que recibieron cilostazol. Dolores de cabeza, diarrea y edema periférico fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron cilostazol (100 y 50 mg dos veces al día) en comparación con el placebo ($P < 0.05$). Los pacientes que recibieron 50 mg de cilostazol dos veces al día informaron de síntomas de rinitis e infección con más frecuencia que los pacientes tratados con placebo ($P < 0.05$) [Robless 2008].

Estos síntomas fueron leves a moderados en intensidad y se resolvieron con tratamiento sintomático sin requerir la interrupción del tratamiento. Sin embargo, cilostazol está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva debido a su mecanismo de acción como un inhibidor de la PDE III. Cilostazol también está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal moderada o hepática grave [Robless 2008].

El perfil de efectos secundarios de cilostazol parece ofrecer una relación riesgo-beneficio aceptable en pacientes con IC [Pratt 2001]. Un análisis separado de la base de datos de seguridad de cilostazol por Pratt no mostró ninguna tendencia hacia el aumento de la morbilidad cardiovascular o riesgo de mortalidad en los pacientes que recibieron cilostazol [Pratt 2001].

Este artículo resume los datos de seguridad de 8 ensayos clínicos controlados de fase 3 con cilostazol, involucrando 2702 pacientes: 1374 pacientes tratados con cilostazol, 973 pacientes asignados a placebo y 355 pacientes asignados al único otro fármaco de comparación aprobado por la FDA, la pentoxifilina. De los 1374 pacientes tratados con cilostazol, todos menos 73 fueron tratados con las dosis actualmente comercializadas de 50 mg b.i.d ($n = 303$) y 100 mg b.i.d. ($n = 998$). En el ensayo clínico comparador, la dosis de pentoxifilina fue la dosis comercializada de 400 mg t.i.d.

Los eventos adversos comúnmente reportados que ocurren durante los ensayos clínicos controlados se resumen en la Tabla 11.

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos tratados con cilostazol y tratados con placebo en las tasas de MI, accidente cerebrovascular o muerte cardiovascular durante el seguimiento. Por otra parte, en dos ensayos la distribución de la morbilidad y mortalidad cardiovascular total fue en realidad mayor en el grupo con placebo (8%) que entre los pacientes que recibieron dosis de cilostazol de 50 mg de 2 $\times$ /día (6%) o 100 mg de 2 $\times$ /día (7%) [Pratt 2001]. Por lo tanto, cilostazol parece ser una alternativa relativamente segura para la terapia IC, ofreciendo un perfil de riesgo-beneficio aceptable para los pacientes con esta condición.

Similares a otros fármacos de su clase, cilostazol se asocia con una frecuencia bastante alta de efectos adversos no amenazantes para la vida, en particular dolores de cabeza, que pueden ocurrir como resultado de sus propiedades vasodilatadoras. Se produjeron dolores de cabeza en 1374 de 443 pacientes (32%) tratados con cilostazol en comparación con 40 de 355 (11%) tratados con la otra terapia aprobada para IC, pentoxifilina, y 127 de 973 (13%) tratados con placebo. Además, más pacientes en el grupo de cilostazol que en los grupos de pentoxifilina y placebo notificaron diarrea (17% versus 8% y 7%, respectivamente), heces anormales (14% versus 5% y 4%, respectivamente), edema periférico (7% versus 4% y 4%, respectivamente), y palpitaciones (9% versus 2% y 1%, respectivamente) [Pratt 2001].

Tabla 11. Base de datos de seguridad: Eventos adversos notificados con mayor frecuencia * [Pratt 2001]

Evento Adverso	CLZ (50 mg bid, n = 303) [†]		CLZ (100 mg bid, n = 998) [†]		CLZ (150 mg bid, n = 73)		CLZ Total (n = 1,374)		Placebo (n = 973)		PEN (400 mg tid, n = 355)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Dolor de cabeza	78	25.7	333	33.4	32	43.8	443	32.2	127	13.1	40	11.3
Diarrea	34	11.2	185	18.5	14	19.2	233	17.0	65	6.7	29	8.2
Heces anormales	37	12.2	146	14.6	10	13.7	193	14.0	40	4.1	19	5.4
Dolor	53	17.5	113	11.3	10	13.7	176	12.8	137	14.1	48	13.5
Infección	35	11.6	88	8.8	4	5.5	127	9.2	72	7.4	26	7.3
Mareos	25	8.3	98	9.8	4	5.5	127	9.2	60	6.2	29	8.2
Palpitación	15	5.0	96	9.6	7	9.6	118	8.6	10	1.0	8	2.3
Faringitis	21	6.9	84	8.4	7	9.6	112	8.2	60	6.2	46	13.0
Rinitis	32	10.6	67	6.7	2	2.7	101	7.4	45	4.6	2	0.6
Edema periférico	23	7.6	66	6.6	8	11.0	97	7.1	37	3.8	14	3.9
Náuseas	16	5.3	64	6.4	9	12.3	89	6.5	56	5.8	41	11.5
Dispepsia	18	5.9	55	5.5	4	5.5	77	5.6	40	4.1	33	9.3
Dolor lumbar	15	5.0	60	6.0	2	2.7	77	5.6	52	5.3	10	2.8
Dolor de pecho	18	5.9	53	5.3	5	6.8	76	5.5	53	5.4	19	5.4
Trastorno vascular periférico	17	5.6	43	4.3	1	1.4	61	4.4	75	7.7	34	9.6
Taquicardia	11	3.6	43	4.3	7	9.6	61	4.4	7	0.7	2	0.6
Dolor abdominal	11	3.6	45	4.5	4	5.5	60	4.4	27	2.8	15	4.2
Lesión accidental	16	5.3	34	3.4	5	6.8	55	4.0	46	4.7	13	3.7
Astenia	9	3.0	33	3.3	5	6.8	47	3.4	31	3.2	10	2.8
Incremento de tos	9	3.0	37	3.7	1	1.4	47	3.4	27	2.8	10	2.8
Síndrome gripal	21	6.9	26	2.6	0	0	47	3.4	41	4.2	11	3.1
Disnea	6	2.0	34	3.4	1	1.4	41	3.0	36	3.7	13	3.7

Dolores de cabeza que requirieron la interrupción se produjeron en el 1.3% de los pacientes que tomaban cilostazol 50 mg dos veces al día y el 3.7% de los que recibieron cilostazol 100 mg dos veces al día, en comparación con el 0.3% de los pacientes tratados con placebo. Las interrupciones debidas a la diarrea, palpitaciones, o infarto de miocardio fueron similares en los pacientes tratados con cilostazol, con placebo y con pentoxifilina.

Tabla 12. Base de datos de seguridad: Eventos adversos que requirieron discontinuación [Pratt 2001]

Eventos Adversos	CLZ (50 mg bid, n = 303) [*]		CLZ (100 mg bid, n = 944) [*]		CLZ (150 mg bid, n = 73)		CLZ Total (n = 1,320)		Placebo (n = 946)		PEN (400 mg tid, n = 355)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Dolor de cabeza	4	1.3	35	3.7	5	6.8	44	3.3	3	0.3	3	0.8
Diarrea	1	0.3	8	0.8	5	6.8	14	1.1	4	0.4	3	0.8
Trastorno vascular periférico	5	1.7	8	0.8	0	0.0	13	1.0	8	0.8	7	2.0
Palpitaciones	3	1.0	9	1.0	2	2.7	14	1.1	1	0.1	1	0.3
Infarto al miocardio	3	1.0	10	1.1	2	2.7	14	1.1	8	0.7	4	1.1

CLZ = cilostazol; PEN = pentoxifilina

^{*}Dosis aprobada para el uso en los Estados Unidos

La incidencia de eventos cardiovasculares fue similar en los tres grupos de tratamiento. El infarto de miocardio se produjo en el 1.0% de los pacientes tratados con cilostazol, un 0.7% de los pacientes tratados con placebo, y 1.1% de los pacientes tratados con pentoxifilina. Del mismo modo, la incidencia de accidentes cerebrovasculares fue de 0.5% en ambos grupos de pacientes tratados con cilostazol y tratados con placebo y 1.1% en los pacientes tratados con pentoxifilina.

Los efectos secundarios no cardíacos son generalmente leves, consistiendo principalmente de dolor de cabeza y diarrea. En dosis de 50 mg b.i.d y 100 mg b.i.d, el perfil de seguridad de cilostazol ha sido revisado y parece ofrecer una relación riesgo-beneficio aceptable en pacientes con claudicación intermitente.

La morbilidad cardiovascular total y la mortalidad por cualquier causa fue de 6.5% para cilostazol 100 mg b.i.d, 6.3% para cilostazol 50 mg b.i.d, y 7.7% para el placebo. Hubo 16 muertes que ocurrieron en el 0.6%, 0.5% y 0.6% de los pacientes tratados con cilostazol, placebo y pentoxifilina, respectivamente. Las evaluaciones mostraron una tendencia hacia el aumento de la morbilidad cardiovascular o riesgo de mortalidad en los pacientes que recibieron cilostazol. El perfil de seguridad de cilostazol en dosis de 50 mg b.i.d y 100 mg b.i.d. parece ofrecer una relación riesgo-beneficio aceptable en pacientes con claudicación intermitente.

Cilostazol es un miembro de la clase de fármacos fosfodiesterasa III, y otras drogas de esta clase han sido asociadas con un exceso de mortalidad cuando se utiliza en pacientes con insuficiencia cardíaca. Un ejemplo es la administración a largo plazo de milrinona para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, lo que se asoció con un aumento estadísticamente significativo de 28% en la mortalidad por cualquier causa. Aunque los ensayos aleatorios que evaluaron la eficacia de cilostazol en pacientes con claudicación no sugieren un aumento del riesgo, como se ha informado por Pratt, un total de sólo 16 muertes ocurrieron en toda la base de datos de seguridad de 2702 pacientes seguidos hasta 6 meses. A pesar del equilibrio en estos eventos entre el fármaco y el placebo, el escaso número de muertes no podía excluir más que un aumento doble del riesgo de mortalidad en los pacientes evaluados para la eficacia. Por lo tanto, en el momento de su aprobación, la FDA requiere un estudio adicional de seguridad a largo plazo de cilostazol. Debido a estas consideraciones, se inició un estudio aleatorizado, controlado con placebo para evaluar la seguridad a largo plazo de cilostazol en pacientes con PAD. El estudio CASTLE (Cilostazol : Un estudio de los efectos a largo plazo) tuvo el objetivo principal evaluar todas las causas de mortalidad, con objetivos secundarios para evaluar la mortalidad cardiovascular, así como la tolerancia de cilostazol en pacientes seguidos durante unos 3 años. Este estudio probó la hipótesis de que todas las causas de mortalidad serían similares entre los pacientes asignados al azar al cilostazol comparados con el placebo [Hiatt 2008].

El estudio de seguridad doble ciego, aleatorio, controlado con placebo de cilostazol evaluó 1899 sujetos con un diagnóstico clínico de PAD y síntomas de la claudicación, de los cuales 1795 entraron en el período de ejecución de línea de base y un total final de 1439 fueron asignados al azar. Cuatro pacientes, sin embargo, no recibieron el fármaco de estudio, por lo que la población ITT consistió de 717 asignados al azar para cilostazol y 718 asignados al azar para placebo para un total de 1435 pacientes. Cilostazol se administró en una dosis primaria de 100 mg dos veces al día. La dosis pudo reducirse a 50 mg dos veces al día si los pacientes experimentaban un evento adverso que podría haber estado relacionado con los fármacos [Hiatt 2008].

La adhesión a largo plazo a la medicación del estudio fue deficiente, con >60% de los participantes interrumpiendo el tratamiento por 36 meses. Por tanto, el análisis de la mortalidad se concentró en las muertes durante el período en tratamiento.El total de paciente-años de exposición total fue 1046 en el tratamiento de cilostazol y 1090 para el placebo. Un total de 37 muertes ocurrieron en la población en tratamiento, con 18 muertes en el grupo de cilostazol y 19 en el grupo del placebo (Tabla 13). Esto dio lugar a una razón de riesgo de mortalidad de 0.99 (CI P5%, 0.52 a 1.88, P = 0.97) [Hiatt 2008].

Tabla 13. Mortalidad durante el período de tratamiento (recibiendo la medicación de estudio por más 30 días) y mortalidad durante el período de intención de tratamiento [Hiatt 2008].

<i>Mortalidad</i>	<i>Cilostazol</i>	<i>Placebo</i>
Todas las causas de mortalidad del tratamiento		
Mediana del tiempo, d	537	558.5
Muertes, N°	18	19
Tasa de evento/persona año	1.72	1.74
Exposición total paciente-años	1046	1090
Mortalidad cardiovascular en el tratamiento		
N° de muertes	14	14
Tasa de evento/persona año	1.34	1.28
Toda las causas de mortalidad ITT		
Mediana de tiempo, d	778	778
Muertes, N°	49	52
Tasa de evento/100 persona-años	3.31	3.5
Exposición total paciente-años	1480	1486
Mortalidad cardiovascular-ITT		
N° de Muertes	28	33
Tasa de evento/persona-año	1.89	2.22

ITT, Intención de tratamiento

Las muertes cardiovasculares en el tratamiento ocurrieron en 14 pacientes tratados con cilostazol y 14 tratados con placebo. Un total de 101 muertes ocurrieron en la población ITT, incluyendo 49 en el grupo de cilostazol y 52 en el grupo del placebo (Tabla 11). El índice de riesgo de mortalidad por todas las causas de cilostazol en comparación con el placebo fue de 0.94 (CI del 95%, 0.64-1.39, P = 0.77). La razón de riesgo de muerte cardiovascular fue de 1.054 (CI del 95%, 0.502-2.210, P = 0.89) en la población tratada y 0.852 (CI del 95%, 0.515-1.410, P = 0.533) en la población ITT (Tabla 11). Por lo tanto, la mayoría de las muertes ocurrieron >30 días después de la interrupción del fármaco en estudio [Hiatt 2008].

Los episodios hemorrágicos graves afectaron a 18 pacientes tratados con cilostazol en la población de tratamiento y 22 tratados con placebo. Las tasas de eventos hemorrágicos fueron

similares en los pacientes que tomaron aspirina, aspirina más clopidogrel, o anticoagulantes en cualquier momento durante el curso del estudio [Hiatt 2008].

Tabla 14. Episodios hemorrágicos graves [Hiatt 2008]

<i>Eventos</i>	<i>Cilostazol, N° (%)</i>	<i>Placebo, N° (%)</i>
Eventos de sangrado serios*	18 (2.5)	22 (3.1)
En aspirina	15 (2.1)	15 (2.1)
En aspirina+clopidogrel	3 (0.4)	7 (1.0)
Anticoagulante	6 (0.8)	9 (1.3)

Los eventos adversos serios fueron registrados sólo durante el tratamiento y ≤14 días de discontinuación del fármaco de estudio; sin embargo, el espaciado de tiempo del evento de sangrado serio relacionado a la administración de la medicación concomitante de aspirina, clopidogrel, o anticoagulantes no fueron registrados.

Este estudio concluyó que no había señal de seguridad para el cilostazol en todas las causas o la mortalidad cardiovascular. El estudio, sin embargo, fue suficiente para detectar un pequeño impacto negativo de cilostazol sobre la mortalidad (razón de riesgo de límite superior del CI del 95% fue de 1.88 en la población en tratamiento). Los episodios hemorrágicos graves no parecen ser aumentado por cilostazol.

En resumen, cilostazol fue bien tolerado y no se asoció con un mayor riesgo de mortalidad o sangrado. Se observaron los efectos secundarios esperados de dolor de cabeza, diarrea, y posible edema en cilostazol.

2.5.5.2.Seguridad de cilostazol en pacientes sometidos a PCI

Aunque la prescripción en indicación no aprobada de cilostazol en pacientes sometidos a PCI ha sido generalizada, la seguridad o beneficio a largo plazo sigue siendo poco claro. Takagi et al. realizaron un meta-análisis de ensayos controlados aleatorios de cilostazol durante ≥6meses de mortalidad en PCI [Takagi 2011].

Se identificaron todos los ensayos controlados aleatorios prospectivos de cilostazol que incluyeron pacientes sometidos a PCIutilizando los siguientes criterios: el diseño fue un ensayo clínico controlado aleatorio prospectivo; la población estudiada fue de pacientes sometidos a PCI; los pacientes fueron asignados al azar a cilostazol versus placebo, no cilostazol, u otro antiagregante plaquetario, y los resultados principales incluyeron todas las causas de mortalidad de ≥ 6 meses. Para cada estudio, se utilizaron los datos relativos a todas las causas de mortalidad, tanto en el grupo de cilostazol como en el grupo control para generar índice de Oddss (ORs) y los intervalos de confianza (CI) del 95%.Esta búsqueda identificó 22 ensayos clínicos prospectivos controlados aleatorios [5-26] de pacientes incluidos a cilostazol sometidos a PCI. En total, este meta-análisis incluyó datos de 7680 pacientes sometidos a PCI asignados al azar a cilostazol o control. Todos menos uno de los ensayos incluyeron pacientes sometidos a PCI con stents de metaldesnudo y/o stents liberadores de fármacos [Takagi 2011].

El análisis agrupado demostró una reducción estadísticamente significativa del 31% en la mortalidad por cualquier causa con cilostazol en relación al control en los modelos de efectos fijos (OR = 0.6866, CI del 95%: 0.4745 a 0.9994, P = 0.05). Cuando los datos se agruparon

mediante un modelo de efectos aleatorios, cilostazol se asoció con una reducción estadísticamente significativa del 30% en la mortalidad por cualquier causa en relación al control (OR: 0.70, IC del 95 %, 0.48-1.02, P = 0.07). Los autores excluyeron el estudio más grande (1212 pacientes, peso del 35.8%); la combinación de los 21 ensayos restantes generó un resultado estadísticamente no significativo atenuado favoreciendo a cilostazol (OR de efectos fijos, 0.72; CI del 95%, 0.45 a 1.14; P = 0.16) [Takagi 2011].

Los resultados de este análisis sugieren que el cilostazol puede reducir a largo plazo (≥ 6 meses) la mortalidad por cualquier causa en un 31% sobre el control en pacientes sometidos a PCI. El beneficio, más que la seguridad, de cilostazol para todas las causas de mortalidad en los pacientes con PCI demostrados en el meta-análisis pueden ser debido a la reducción de la reestenosis [Takagi 2011].

2.5.5.3. Seguridad de cilostazol en el accidente cerebrovascular isquémico agudo

El estudio de Fujita et al. Investigó la seguridad de la combinación de aspirina 100 mg y cilostazol 200 mg administrados en 54 pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo dentro de las 48 horas del inicio del accidente cerebrovascular. Las mediciones de la Escala de Ictus del Instituto Nacional de Salud Modificado (NIHSS) se realizaron al inicio del estudio y de nuevo el día 4 a 7. El accidente cerebrovascular progresivo se definió como un aumento mayor que o igual a 1 punto en la escala NIHSS. Las puntuaciones de los pacientes en la escala de Rankin modificada (mRS) se evaluaron al inicio del estudio y a los 3 meses después de la inscripción. La progresión del accidente cerebrovascular se produjeron en el 11.1 % de los pacientes. Los porcentajes de pacientes con puntuación mRS de 0 a 2 fueron 42.6% y 75% al inicio del estudio y a los 3 meses, respectivamente. No ocurrió sangrado intracraneal sintomática o sangrado extracraneal grave. Estos resultados sugieren que la administración de aspirina y cilostazol es segura para el accidente cerebrovascular isquémico agudo [Fujita 2011].

2.5.5.4. Seguridad de cilostazol en población de pacientes especiales

Niños

La seguridad y eficacia en niños no han sido establecidas [EMC 2009].

Seguridad en pacientes con insuficiencia renal

Cilostazol está contraindicado en pacientes con un aclaramiento de creatinina de ≤ 25 ml/min [EMC 2009].

Seguridad en pacientes con insuficiencia hepática

No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa y debido a que cilostazol es metabolizado extensamente por enzimas hepáticas, está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave [EMC 2009].

Embarazo y lactancia

No existen datos suficientes en el uso de cilostazol en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. El riesgo potencial en humanos es desconocido. Cilostazol no debe utilizarse durante el embarazo [EMC 2009].

La excreción de cilostazol en la leche humana es desconocida. Debido al potencial efecto nocivo en el lactante alimentado por una madre en tratamiento, no se recomienda el uso de cilostazol durante la lactancia [EMC 2009].

2.5.5.5. Interacción con otros medicamentos

Para las interacciones farmacocinéticas, véase la sección 2.5.3.4. ("Interacciones farmacocinéticas").

Inhibidores de la agregación plaquetaria

El cilostazol es un inhibidor de PDE III con actividad antiagregante plaquetaria. En un estudio clínico en sujetos sanos, cilostazol 150 mg b.i.d administrado durante cinco días no dio lugar a una prolongación del tiempo de sangría. [EMC 2009].

Aspirina

La administración concomitante durante corto tiempo (≤ 4 días) de aspirina 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 EMC [2009].

Clopidogrel y otros antiagregantes plaquetarios

La administración concomitante de cilostazol y clopidogrel no tuvo ningún efecto sobre el recuento de plaquetas, tiempo de protrombina (PT) o el tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT). Todos los sujetos sanos del estudio tuvieron 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 precaución al administrar concomitantemente cilostazol con otros medicamentos que inhiben la agregación plaquetaria. Se recomienda vigilar periódicamente el tiempo de sangría. Se debe prestar especial atención a los pacientes que reciben tratamiento con varios antiagregantes plaquetarios [EMC 2009].

Anticoagulantes orales

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, se recomienda precaución en pacientes que reciben tanto cilostazol como también cualquier agente anticoagulante, y se requiere la monitorización frecuente para reducir la posibilidad de hemorragias [EMC 2009].

Inhibidores de la enzima citocromo P- 450 (CYP)

Cilostazol es metabolizado extensamente por las enzimas CYP, especialmente CYP3A4 y CYP2C19 y, en grado menor CYP1A2. El metabolito dehidro, que posee 4-7 veces la potencia de cilostazol en la inhibición de la agregación plaquetaria, parece estar formado principalmente via CYP3A4. El metabolito 4'-trans-hidroxi, con la potencia cinco veces inferior a la de cilostazol, parece ser formado principalmente via CYP2C19. Por lo tanto, los medicamentos inhibidores de CYP3A4 (como algunos macrólidos, antifúngicos azólicos, inhibidores de proteasas) o CYP2C19 (como los inhibidores de la bomba de protones, PPIs) aumentan la actividad farmacológica total en 32 y 42%, respectivamente, y podrían tener el potencial de realzar los efectos

indeseables de cilostazol. Una reducción de la dosis de cilostazol a 50 mg b.i.d. podría ser considerado en base a la respuesta clínica y tolerancia individual.

La administración de 100 mg de cilostazol al séptimo día de un tratamiento con eritromicina (un inhibidor moderado de CYP3A4) 500 mg t.i.d. resultó en un aumento del AUC de cilostazol en un 74%, acompañado por una disminución del 24% en el AUC del metabolito dehidro pero con un notable aumento en el AUC del metabolito 4'-trans-hidroxilado.

La administración concomitante de dosis únicas de 400 mg de ketoconazol (un potente inhibidor de CYP3A4) y 100 mg de cilostazol dio como resultado un aumento de 117% en el AUC de cilostazol, acompañado por una disminución del 15% en el AUC del metabolito dehidro y un incremento del 87% del AUC del metabolito 4'-transhidroxilado, lo cual finalmente aumenta la actividad farmacológica total en 32% en comparación con cilostazol solo.

La administración de 100 mg de cilostazol b.i.d. con 180 mg al día de diltiazem (un inhibidor de CYP3A4) dio como resultado un aumento en el AUC de cilostazol en un 44%. La coadministración no afectó la exposición al metabolito dehidro, pero aumentó en un 40% el AUC del metabolito 4'-trans-hidroxilado. En los pacientes que participaron en los ensayos clínicos, el uso concomitante con diltiazem ha demostrado aumentar el AUC de cilostazol en un 53%.

La administración de una dosis única de 100 mg de cilostazol con 240 ml de zumo de pomelo (un inhibidor de CYP3A4 intestinal) no produjo ningún efecto sobre la farmacocinética de cilostazol.

La administración de una dosis única de 100 mg de cilostazol el séptimo día de un tratamiento con 40 mg al día de omeprazol (un inhibidor de CYP2C19) aumentó el AUC de cilostazol en un 26%, acompañado de un aumento del 69% en el AUC del metabolito dehidro y una disminución del 31% en el AUC del metabolito 4'-trans-hidroxilado, que finalmente aumenta la actividad farmacológica total en un 42%, en comparación con cilostazol solo [EMC 2009].

Substratos de la enzima citocromo P-450

Se ha demostrado que cilostazol aumenta el AUC de lovastatina (sustrato sensible para CYP3A4) y su ácido β -hidroxilado en más del 70%. Se recomienda precaución en la administración concomitante con sustratos de CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico (por ejemplo, cisaprida, halofantrina, pimozida, derivados de la ergotamina). Se recomienda precaución en caso de administración concomitante con simvastatina [EMC 2009].

Inductores enzimáticos de la Citocromo P-450

No se ha evaluado el efecto de los inductores de CYP3A4 y CYP2C19 (como carbamazepina, fenitoína, rifampicina y hierba de San Juan) sobre la farmacocinética de cilostazol. El efecto antiagregante plaquetario puede teóricamente ser alterado y debe controlarse cuidadosamente en la administración concomitante de cilostazol con inductores de CYP3A4 y CYP2C19. En los ensayos clínicos, el tabaquismo (que induce el CYP1A2) redujo las concentraciones plasmáticas de cilostazol en un 18% [EMC 2009].

2.5.5.6. Sobredosis

La información sobre la sobredosis aguda en humanos es limitada. Los signos y síntomas que pueden anticiparse son dolor de cabeza, diarrea, taquicardia y posiblemente arritmias cardíacas. Los pacientes deben ser observados y se les debe administrar un tratamiento de

apoyo. Debe procederse al vaciado gástrico mediante la inducción al vómito o lavado gástrico según sea apropiado [EMC 2009].

2.5.6. Conclusiones de Beneficios y Riesgos

Cilostazol, un agente antiplaquetario, fue aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos de EE.UU. en 1998 para el tratamiento de los síntomas relacionados con la claudicación intermitente. Cilostazol ejerce sus efectos farmacológicos a través de la inhibición selectiva de la fosfodiesterasa 3, que es abundante en las plaquetas y células musculares lisas vasculares. La inhibición de la PDE impide la inactivación del cAMP intracelular y conduce a la inhibición de cambio de forma de las plaquetas, agregación, y en última instancia la formación de trombo. Estos efectos inhibitorios median las propiedades antiplaquetarias de cilostazol y suprimen la proliferación celular del músculo liso vascular.

Este fármaco se absorbe rápidamente por vía oral con la $C_{m\acute{a}x}$ alcanzada después de 3-4 horas y el estado de equilibrio después de 4 días de dosificación con cilostazol 100 mg b.i.d. Este se une en 95 a 98% a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. Cilostazol es metabolizado extensamente por enzimas del citocromo P450 (CYP), principalmente CYP3A4, y en un grado menor CYP2C19, en los dos principales metabolitos, 3,4-dehidrocilostazol (OPC-13015) y 4'-trans-hidroxi-cilostazol (OPC-13213). Ambos inhiben la agregación de plaquetas, proporcionando el dehidro-cilostazol una cantidad significativa de la inhibición general.

La eliminación es principalmente urinaria (74%) con sólo una pequeña cantidad excretada en las heces. La vida media de eliminación es de entre 11 y 13 horas.

La dosis recomendada es de 100 mg dos veces al día.

La eficacia de cilostazol para la claudicación intermitente se ha evaluado en varios ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo. Ha habido una serie de estudios que examinan la influencia de cilostazol en las distancias máximas a pie (MWD), la distancia a pie sin dolor (PFWD), la percepción de mejoría del paciente, y los lípidos plasmáticos. Cilostazol es el único fármaco hasta ahora probado que ha demostrado beneficios consistentes en ensayos clínicos en pacientes con IC.

Cilostazol es bien tolerado con un perfil de efectos secundarios aceptable. Los efectos secundarios más comunes son dolor de cabeza, náuseas, diarrea, dolor, infección, síntomas de las vías respiratorias superiores y edema periférico. Estos síntomas fueron generalmente de leves a moderados en intensidad y se resolvieron con tratamiento sintomático sin requerir la interrupción del tratamiento. Sin embargo, cilostazol está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva debido a su mecanismo de acción como un inhibidor de la PDE III. Cilostazol también está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal o hepática moderada a severa.

En conclusión, cilostazol posee evidencia científica suficiente de farmacocinética, farmacodinámica, eficacia, seguridad para su uso en las indicaciones terapéuticas aprobadas.

El riesgo-beneficio es, por lo tanto, considerado positivo.

2.5.7 Referencias Bibliográficas

[Agrawal 2007] Agrawal NK, Maiti R, Dash D, Pandey BL. Cilostazol reduces inflammatory burden and oxidative stress in hypertensive type 2 diabetes mellitus patients. *Pharmacol. Res.* 2007; 56: 118-23.

[Beebe 1999] 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: 2041-50.

[Bramer 1999] Bramer SL, Forbes WP. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of a single dose of cilostazol. *Clin Pharmacokinet.* 1999; 37: 25-32.

[Chen 2009] Chen K, Rha S, Li Y, Poddar KL, Jin Z, Minami Y, et al. Triple versus dual antiplatelet therapy in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2009; 119: 3207-14.

[Chi 2008] Chi Y, Lavie CJ, Milani RV, White CJ. Safety and efficacy of cilostazol in the management of intermittent claudication. *Vasc. Health Risk Manag.* 2008; 4: 1197-203.

[Dawson 2000] Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am. J. Med.* 2000; 109: 523-30.

[Elam 1998] 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: 1942-7.

[EMC 2009] Pletal SPC [online] [cited 2012 May 24] Disponible en la URL: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/17182/SPC/>

[Friedland 2012] Friedland SN, Eisenberg MJ, Shimony A. Meta-analysis of randomized controlled trials on effect of cilostazol on restenosis rates and outcomes after percutaneous coronary intervention. *Am. J. Cardiol.* 2012; 109: 1397-404.

[Fujita 2011] Fujita K, Komatsu Y, Sato N, et al. Pilot study of the safety of starting administration of low-dose aspirin and cilostazol in acute ischemic stroke. *Neurol. Med. Chir.* 2011; 51: 819-24.

[Geng 2012] Geng D, Deng J, Jin D, et al. Effect of cilostazol on the progression of carotid intima-media thickness: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2012; 220: 177-83.

[Hashimoto 2006] Hashimoto A, Miyakoda G, Hirose Y, Mori T. Activation of endothelial nitric oxide synthase by cilostazol via a cAMP/protein kinase A- and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt dependent mechanism. *Atherosclerosis.* 2006; 189:350-7.

[Hiatt 2008] Hiatt WR, Money SR, Brass EP. Long-term safety of cilostazol in patients with peripheral artery disease: the CASTLE study (Cilostazol: A Study in Long-term Effects). *J. Vasc. Surg.* 2008; 47: 330-6.

[Hiroki 2011] Hiroki U, Hidenori K, Yohei M. Comparison of the effect of cilostazol with aspirin on circulating endothelial progenitor cells and small-dense LDL cholesterol in diabetic patients

with cerebral ischemia: a randomized controlled pilot trial. *J. Atheroscler. Thromb.* 2011; 18: 883-90.

[Jeong 2011] Jeong YH, Tantry US, Bliden KP, Gurbel PA. Cilostazol to overcome high on-treatment platelet reactivity in Korean patients treated with clopidogrel and calcium-channel blocker. *Circulation J.* 2011; 75: 2534-6.

[Kim 2009] Kim K, Kim B, Lim KS, et al. Potential interactions between cilostazol and probucol: a two-part, single-dose, open-label study in healthy Korean male volunteers. *Clin. Ther.* 2009; 31: 2098-106.

[Lee 2001] Lee TM, Su SF, Hwang JJ, et al. Differential lipogenic effects of cilostazol and pentoxifylline in patients with intermittent claudication: potential role for interleukin-6. *Atherosclerosis.* 2001; 158: 471-6.

[Lee 2007] Lee S, Park S, Kim Y, et al. Comparison of triple versus dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation (from the DECLARE-Long trial). *Am. J. Cardiol.* 2007; 100: 1103-8.

[Lee 2008] Lee S, Park S, Kim Y, et al. Drug-eluting stenting followed by cilostazol treatment reduces late restenosis in patients with diabetes mellitus: the DECLARE-DIABETES Trial (a randomized comparison of triple antiplatelet therapy with dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in diabetic patients). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 1181-7.

[Lee 2011] Lee D, Lim LA, Jang SB, et al. Pharmacokinetic comparison of sustained- and immediate-release oral formulations of cilostazol in healthy Korean subjects: a randomized, open-label, 3-part, sequential, 2-period, crossover, single-dose, food-effect, and multiple-dose study. *Clin. Ther.* 2011; 33: 2038-53.

[Martindale 2012] Martindale. Cilostazol (Sweetman SC [Ed]). *The Complete Drug Reference*. London: Copyright 2010 Pharmaceutical Press. Electronic version, Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, Disponible en: <https://www.thomsonhc.com>.

[Mohammad 2010] Mohammad RA, Goldberg T, Dorsch MP, Cheng JWM. Antiplatelet therapy after placement of a drug-eluting stent: a review of efficacy and safety studies. *Clin. Ther.* 2010; 32: 2265-81.

[Money 1998] Money SR, Herd JA, Isaacsohn JL, et al. Effect of cilostazol on walking distances in patients with intermittent claudication caused by peripheral vascular disease. *J. Vasc. Surg.* 1998; 27:267-74; discussion 274-5.

[Nakamura 2012] Nakamura T, Tsuruta S, Uchiyama S. Cilostazol combined with aspirin prevents early neurological deterioration in patients with acute ischemic stroke: A pilot study. *J. Neurol. Sci.* 2012; 313: 22-6.

[Nimura 2011] Nimura A, Sato N, Sakuragi H, et al. Recovery of advanced atrioventricular block by cilostazol. *Intern. Med.* 2011; 50: 1957-61.

[Pratt 2001] Pratt CM. Analysis of the cilostazol safety database. *Am. J. Cardiol.* 2001; 87: 28D-33D.

[Robless 2008] Robless P, Mikhailidis DP, Stansby GP. Cilostazol for peripheral arterial disease.

Cochrane Database Syst Rev. 2008;(1):CD003748.

[Squires 2011] Squires H, Simpson E, Meng Y, et al. A systematic review and economic evaluation of cilostazol, naftidrofuryl oxalate, pentoxifylline and inositol nicotinate for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease. *Health Technol. Assess.* 2011; 15 (40).

[Strandness 2002] Strandness DE, Dalman RL, Panian S, et al. Effect of cilostazol in patients with intermittent claudication: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Vasc. Endovascular Surg.* 2002; 36: 83-91.

[Suri 1998] Suri A, Forbes WP, Bramer SL. Pharmacokinetics of multiple-dose oral cilostazol in middle-age and elderly men and women. *J. Clin. Pharmacol.* 1998;38: 144-50.

[Takagi 2011] Takagi H, Umemoto T. Benefit, rather than safety, of cilostazol for long-term mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized trials. *Int. J. Cardiol.* 2011; 153: 74–119.

[Wang 2012] Wang P, Zhou S, Zhou R, et al. The effectiveness and safety of triple-antiplatelet treatment based on cilostazol for patients receiving percutaneous coronary intervention: a metaanalysis. *Clin. Cardiol.* (in press), DOI:10.1002/clc.22001.

[Woo 2002] Woo SK, Kang WK, Kwon K. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of the antiplatelet and cardiovascular effects of cilostazol in healthy humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2002;71: 246-52.

[Woo 2011] Woo JS, Kim W, Lee SR, et al. Platelet reactivity in patients with chronic kidney disease receiving adjunctive cilostazol compared with a high-maintenance dose of clopidogrel: Results of the effect of platelet inhibition according to clopidogrel dose in patients with chronic kidney disease (PIANO-2 CKD) randomized study. *Am. Heart J.* 2011; 162: 1018-25