

VI Reunión Riesgo Vascular

Córdoba, 19 de febrero de 2009



NUEVOS FÁRMACOS EN ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA

CILOSTAZOL

Declaración de intereses: Ninguno



Luciano López Jiménez
Medicina Interna

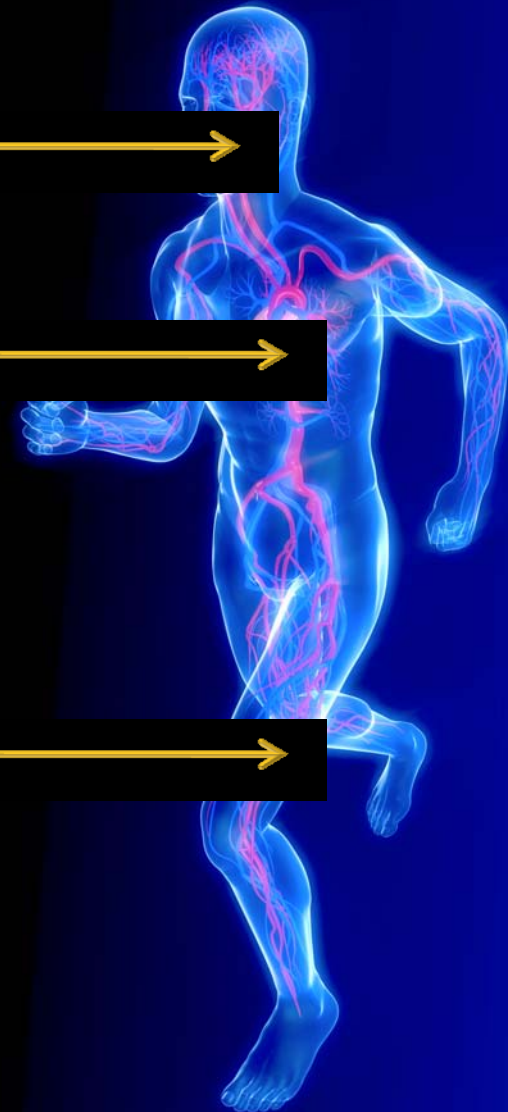
Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba

PRINCIPALES MANIFESTACIONES DE LA ATEROTROMBOSIS

Enfermedad vascular
cerebral

Cardiopatía
isquémica

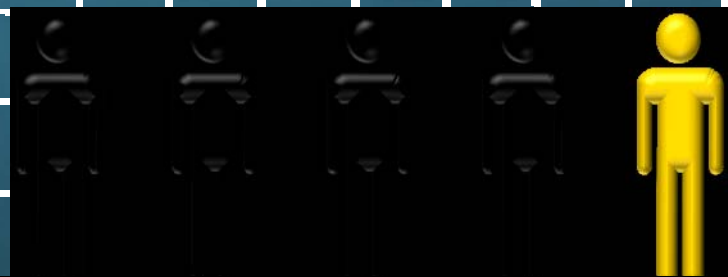
Enfermedad arterial
periférica



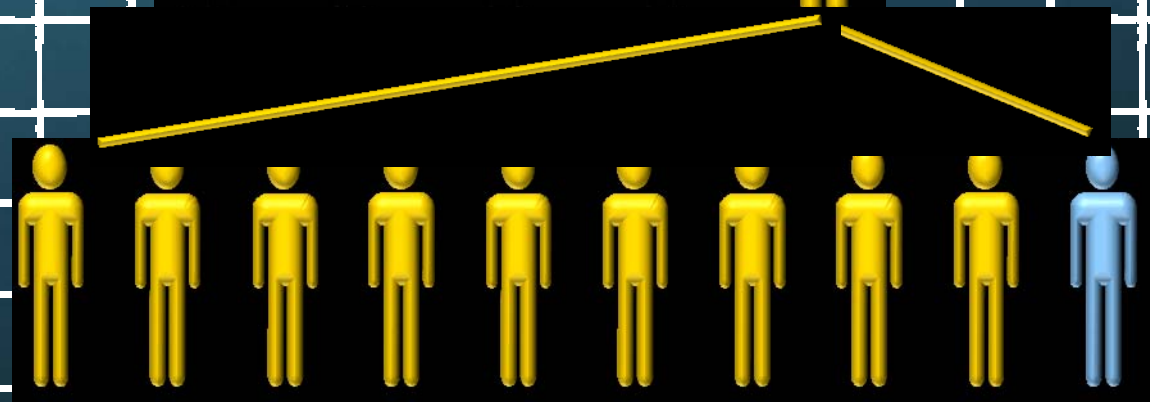
SÓLO UNO DE CADA DIEZ PACIENTES CON ENFERMEDAD ATERIAL PERIFÉRICA (EAP) TIENE LOS SÍNTOMAS CLÁSICOS DE CLAUDICACIÓN INTERMITENTE



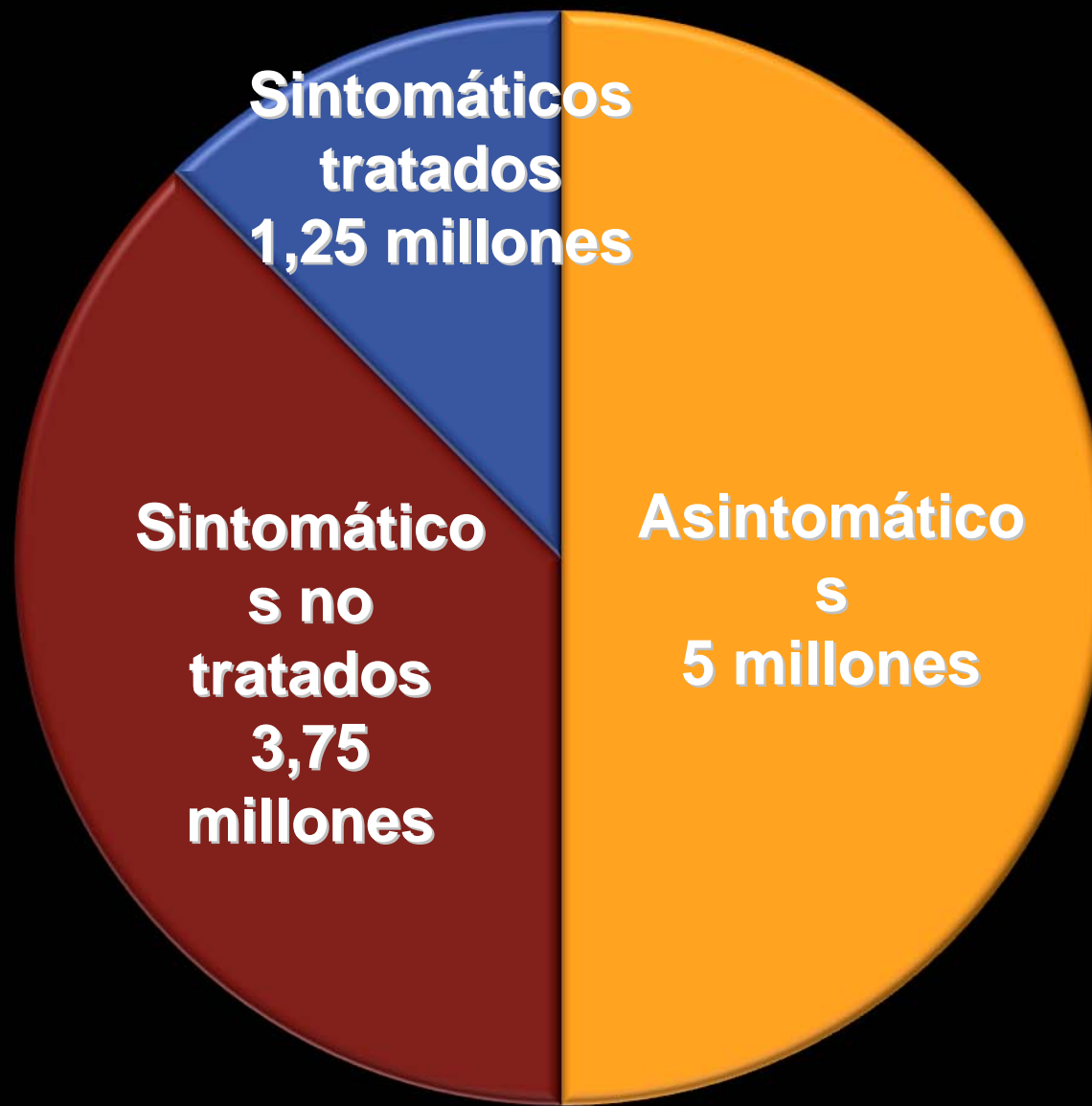
1 de cada 5 > 65 años tiene EAP (ITB < 0,9)



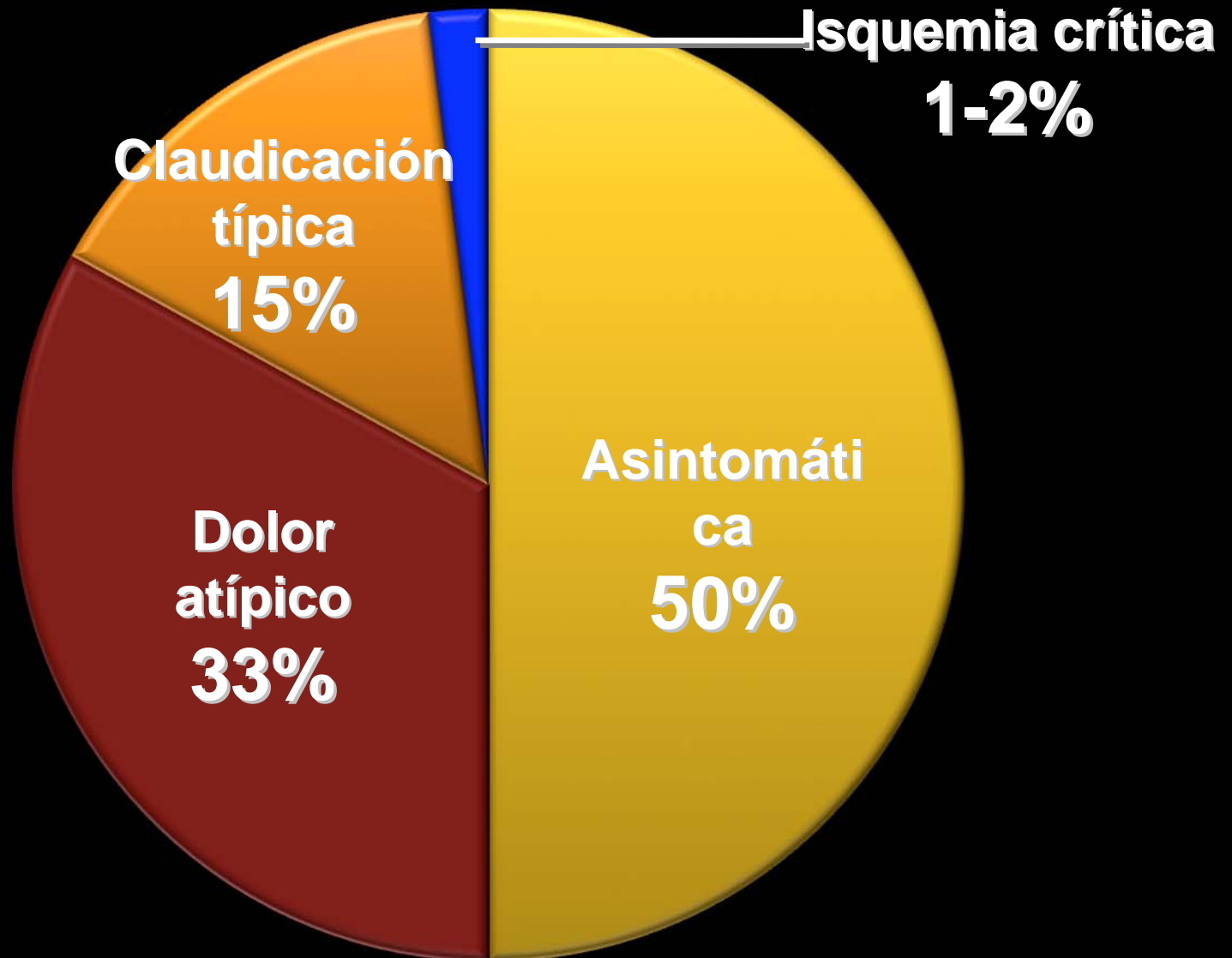
Sólo 1 de cada 10 de estos pacientes tiene claudicación intermitente



**PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD PERIFÉRICA.
UN TOTAL DE UNOS 10 MILLONES DE PACIENTES EN**



PRESENTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA



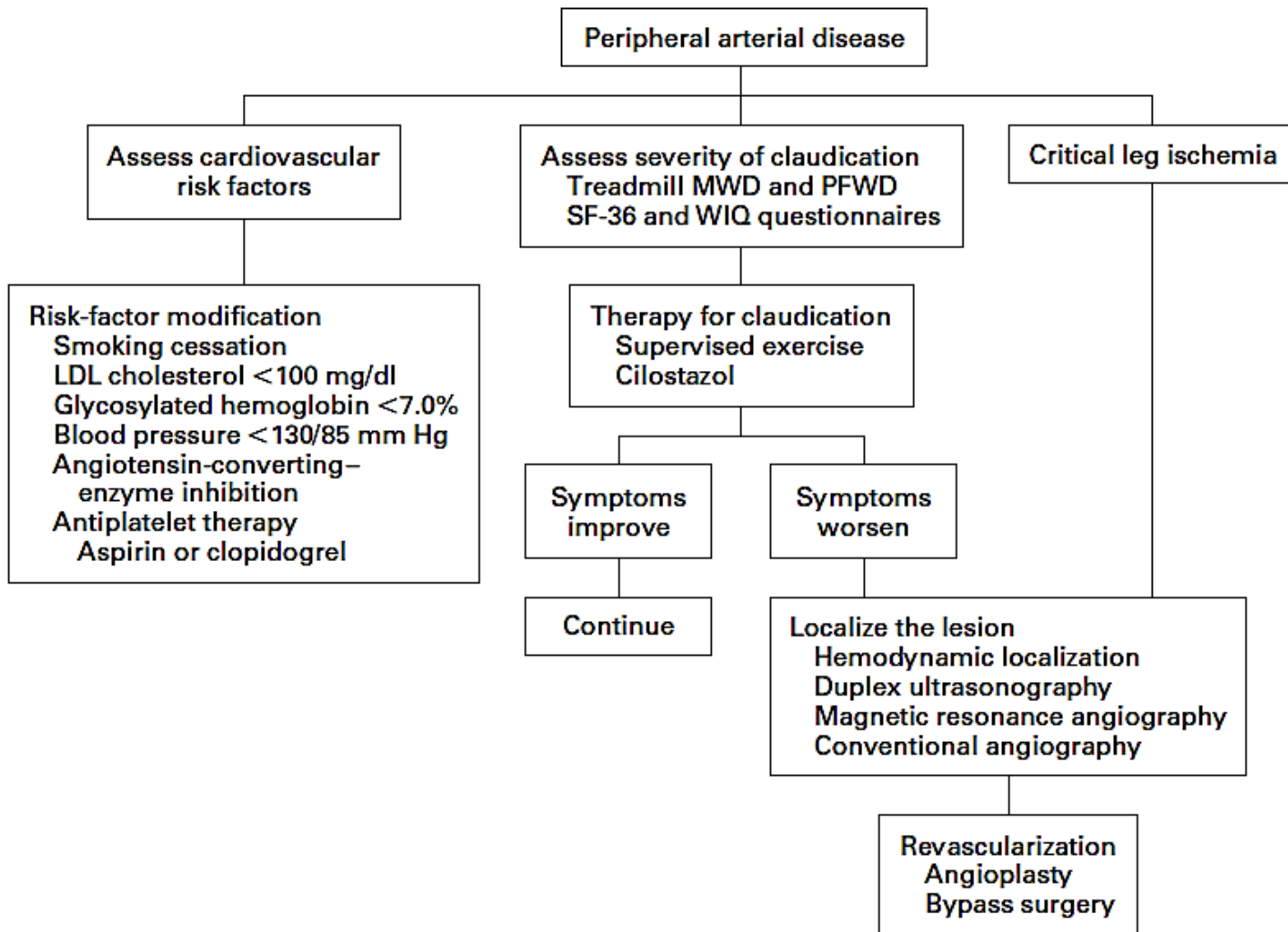
ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA

Más del 50 % de los pacientes sintomáticos no refieren espontáneamente la claudicación

¿Le duelen las piernas cuando camina?



EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA



CILOSTAZOL

- Es un derivado de la quinolinona muy liposoluble, que en ensayos clínicos controlados proporciona una mejoría muy significativa en los pacientes con claudicación intermitente
- Aprobado en Japón en 1989
- Aprobado en EEUU en 1999
- Aprobado en los últimos 5 años en R.U., Alemania, Suecia, Italia, Francia y España (2009)

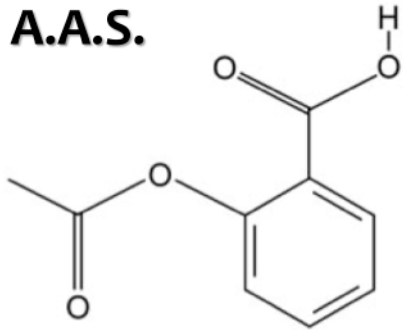
MECANISMO DE ACCIÓN DE CILOSTAZOL

**Inhibición selectiva y reversible
de la fosfodiesterasa III**

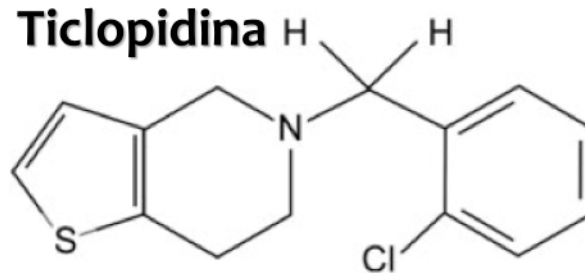
- **Suprime la agregación plaquetaria**
- **Vasodilatador arterial periférico directo**

ESTRUCTURAS QUÍMICAS DE LOS ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

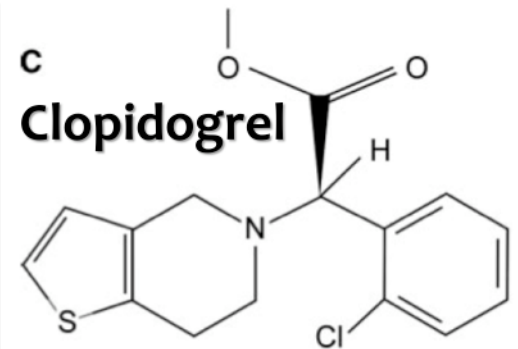
A.A.S.



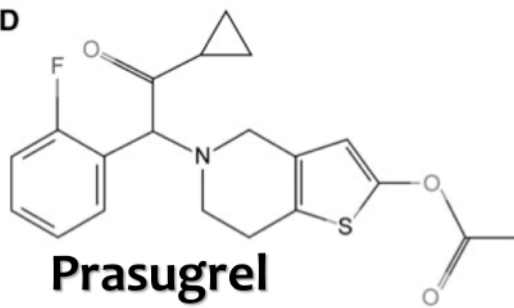
Ticlopidina



C
Clopidogrel

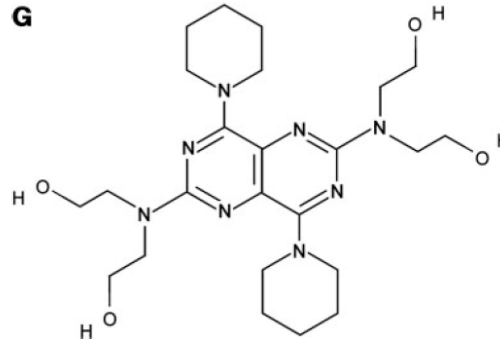


D



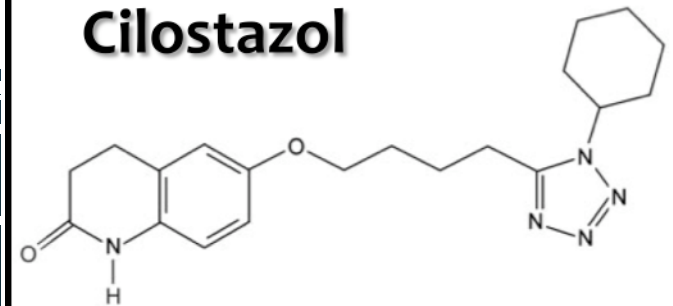
Prasugrel

G

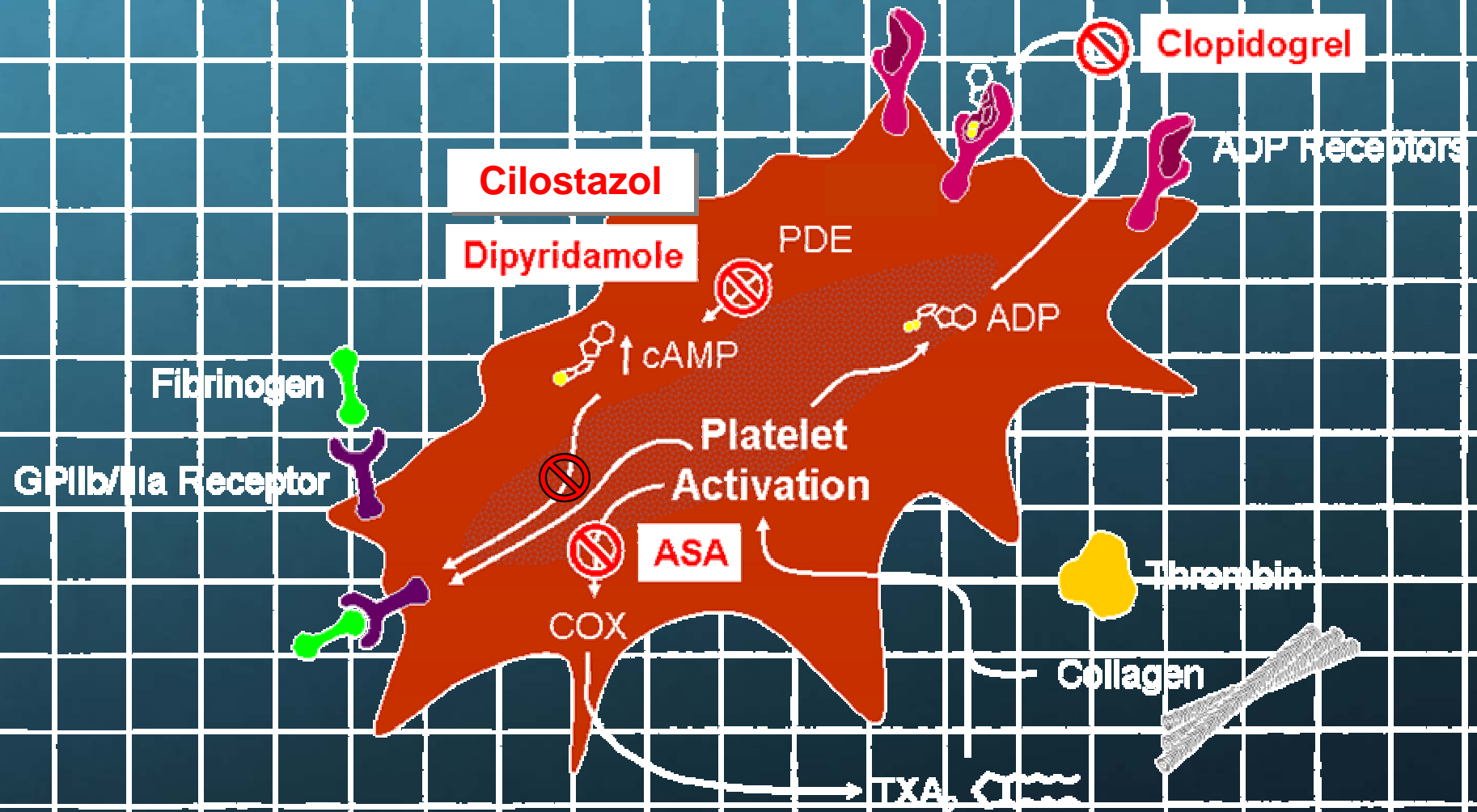


Dipyridamol

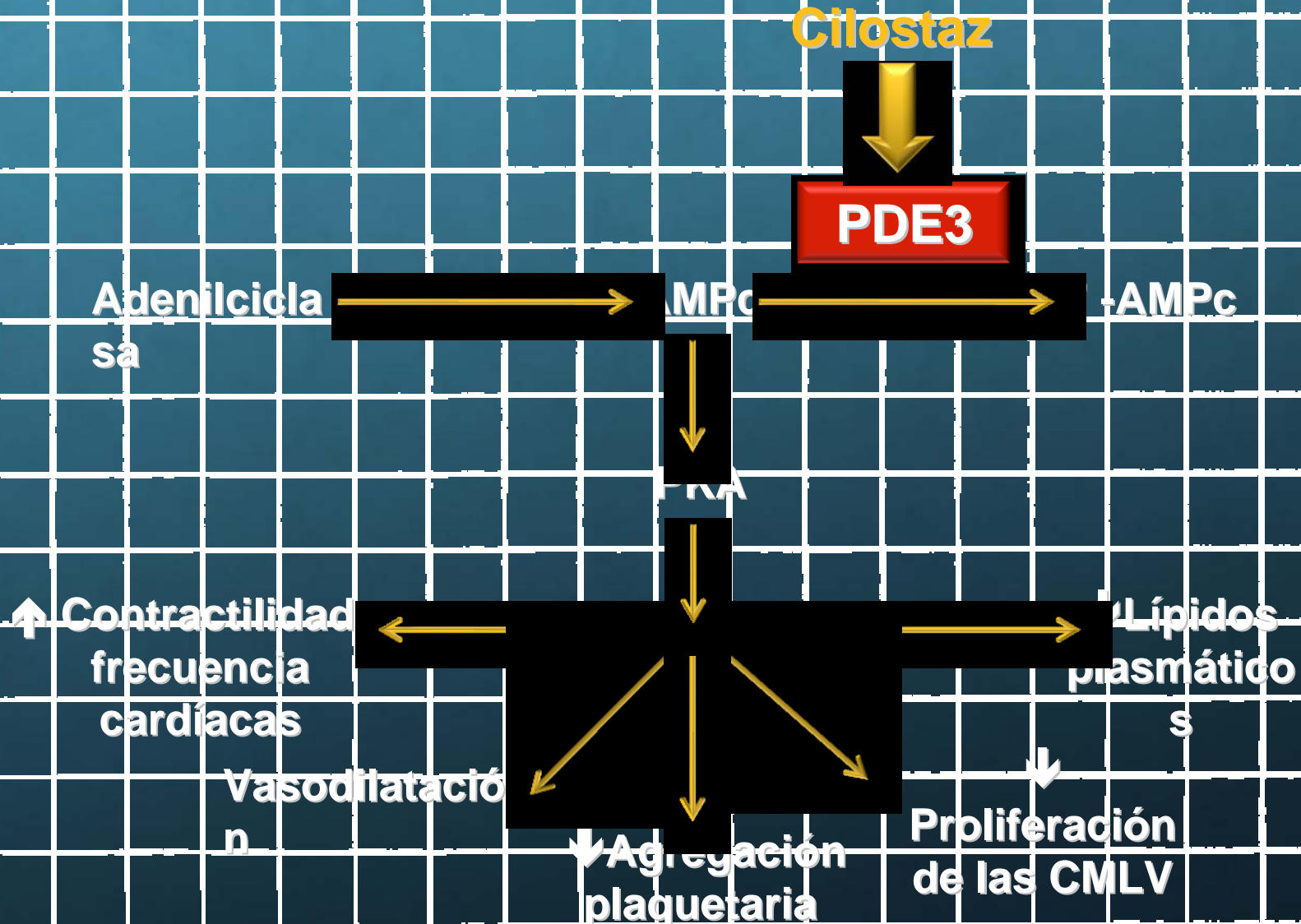
Cilostazol



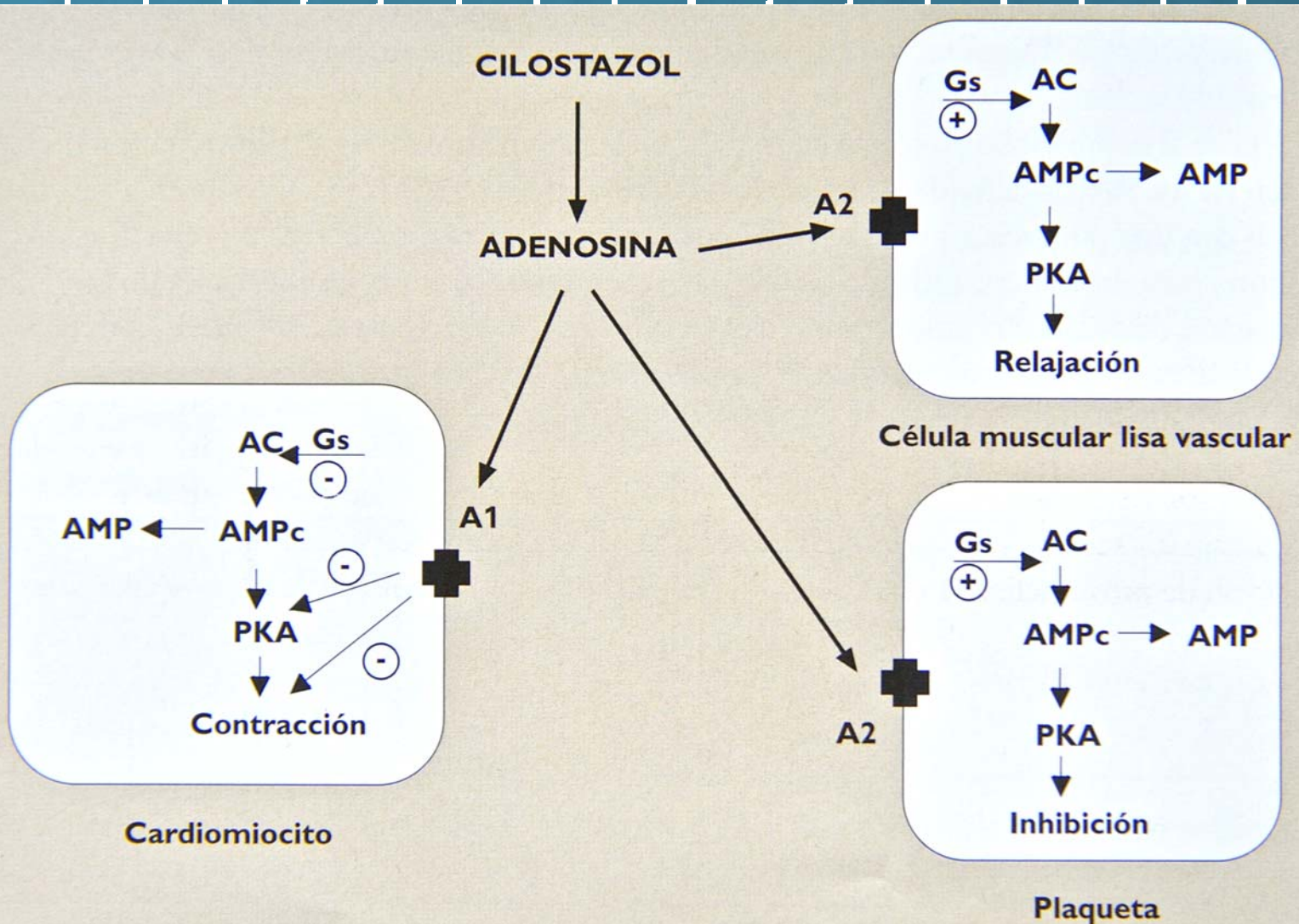
MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS



MECANISMO DE ACCIÓN DE CILOSTAZOL

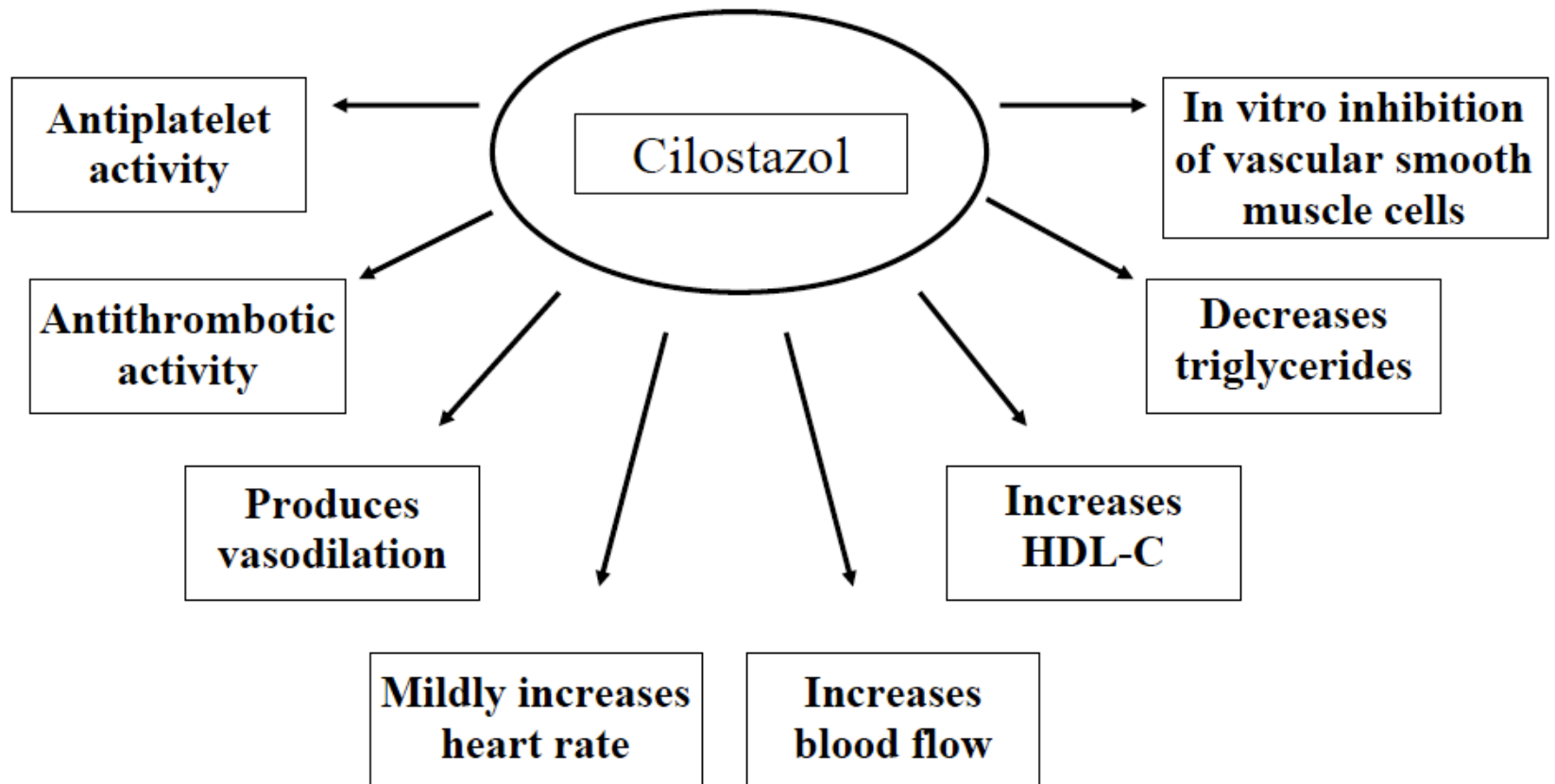


PAPEL DE LA ADENOSINA EN LAS ACCIONES FARMACOLÓGICAS DE CILOSTAZOL



PERFIL FARMACOLÓGICO DE CILOSTAZOL

Pharmacological effects of cilostazol



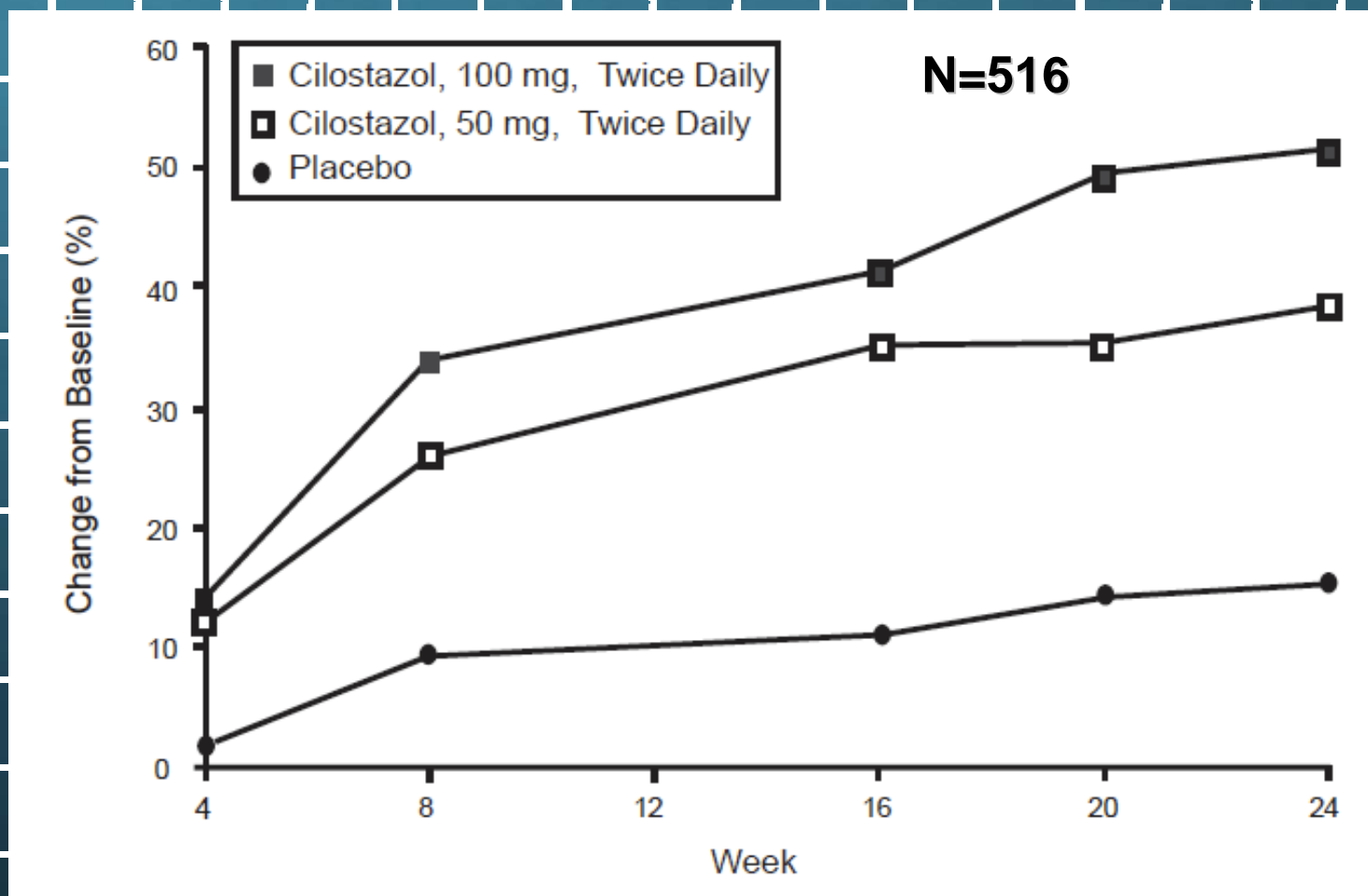
CILOSTAZOL. EFECTOS FARMACOLÓGICOS

- **Efectos vasodilatadores y hemodinámicos.** Produce vasodilatación arteriolar y aumento de flujo sanguíneo a las extremidades.
- **Efectos antiagregantes y antitrombóticos.** Aumenta los niveles intracelulares de AMPc e inhibe de manera reversible las fases primaria y secundaria de la agregación plaquetaria.
- **Efectos sobre el perfil lipídico.** Aumenta c-HDL y apoLP-A1 y disminuye TG.
- **Efectos antiproliferativos**
- **Efectos antiaterogénicos**
- **Efectos sobre el miocardio.** Aumenta la contractilidad, la frecuencia cardíaca y el flujo coronario. Acelera la conducción a través del nodo AV.

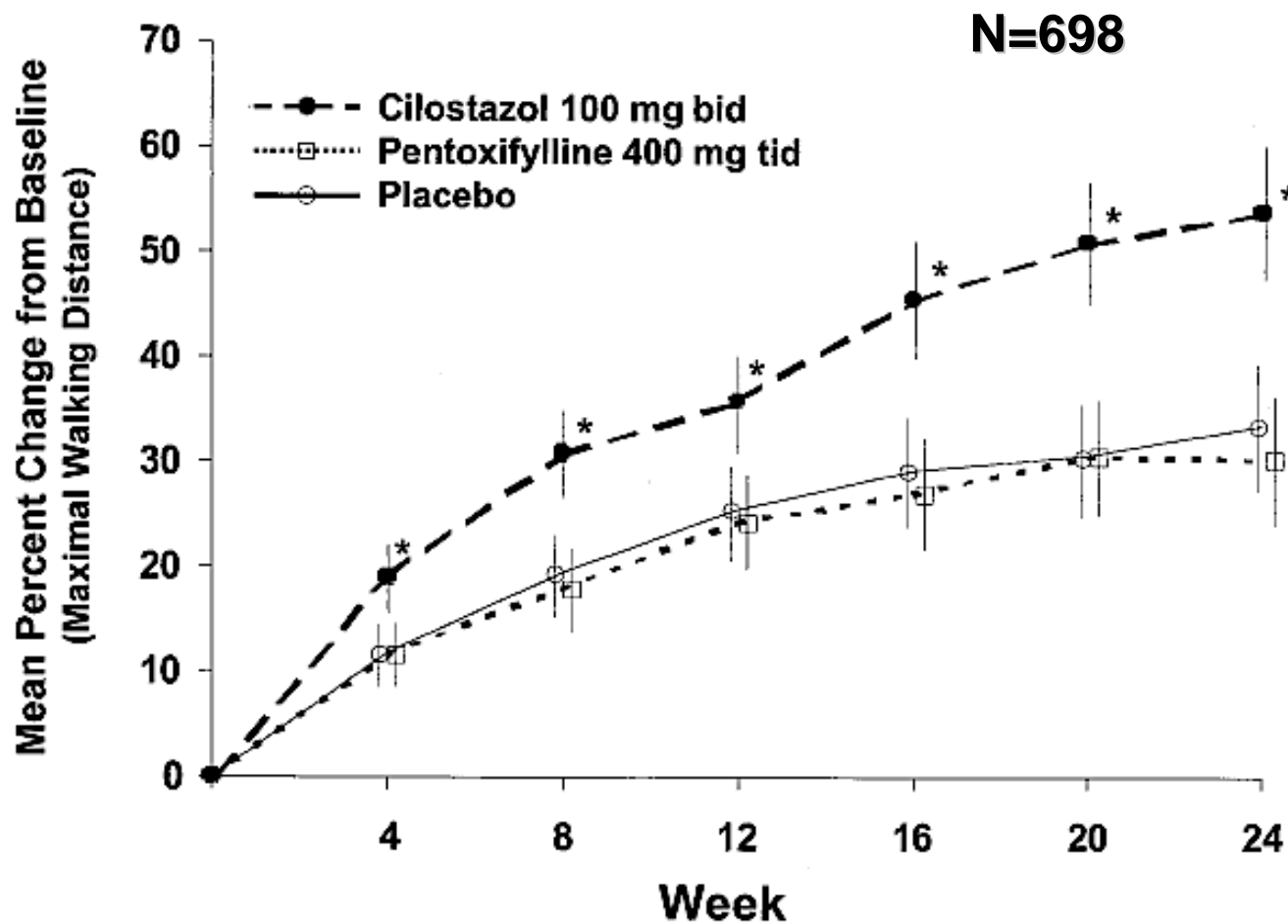
CILOSTAZOL. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS

- Este fármaco posee la mejor evidencia global de beneficio para el tratamiento de la claudicación intermitente
- La edad, el sexo y la presencia de diabetes no influyen en la respuesta al fármaco
- Es generalmente bien tolerado, aunque está contraindicado en la insuficiencia cardíaca congestiva

% MEDIO DE CAMBIO EN LA DISTANCIA MÁXIMA CAMINADA ENTRE LOS PACIENTES CON CLAUDICACIÓN INTERMITENTE QUE RECIBEN CILOSTAZOL O PLACEBO DURANTE 24 SEMANAS



% MEDIO DE CAMBIO EN LA DISTANCIA MÁXIMA CAMINADA ENTRE LOS PACIENTES CON CLAUDICACIÓN INTERMITENTE ALEATORIZADOS A CILOSTAZOL, PENTOXIFILINA O PLACEBO



Dawson DL, Cutler BS, Hlatt WR, et al. A Comparison of Cilostazol and Pentoxifylline for Treating Intermittent Claudication. Am J Med 2000; 109:523-

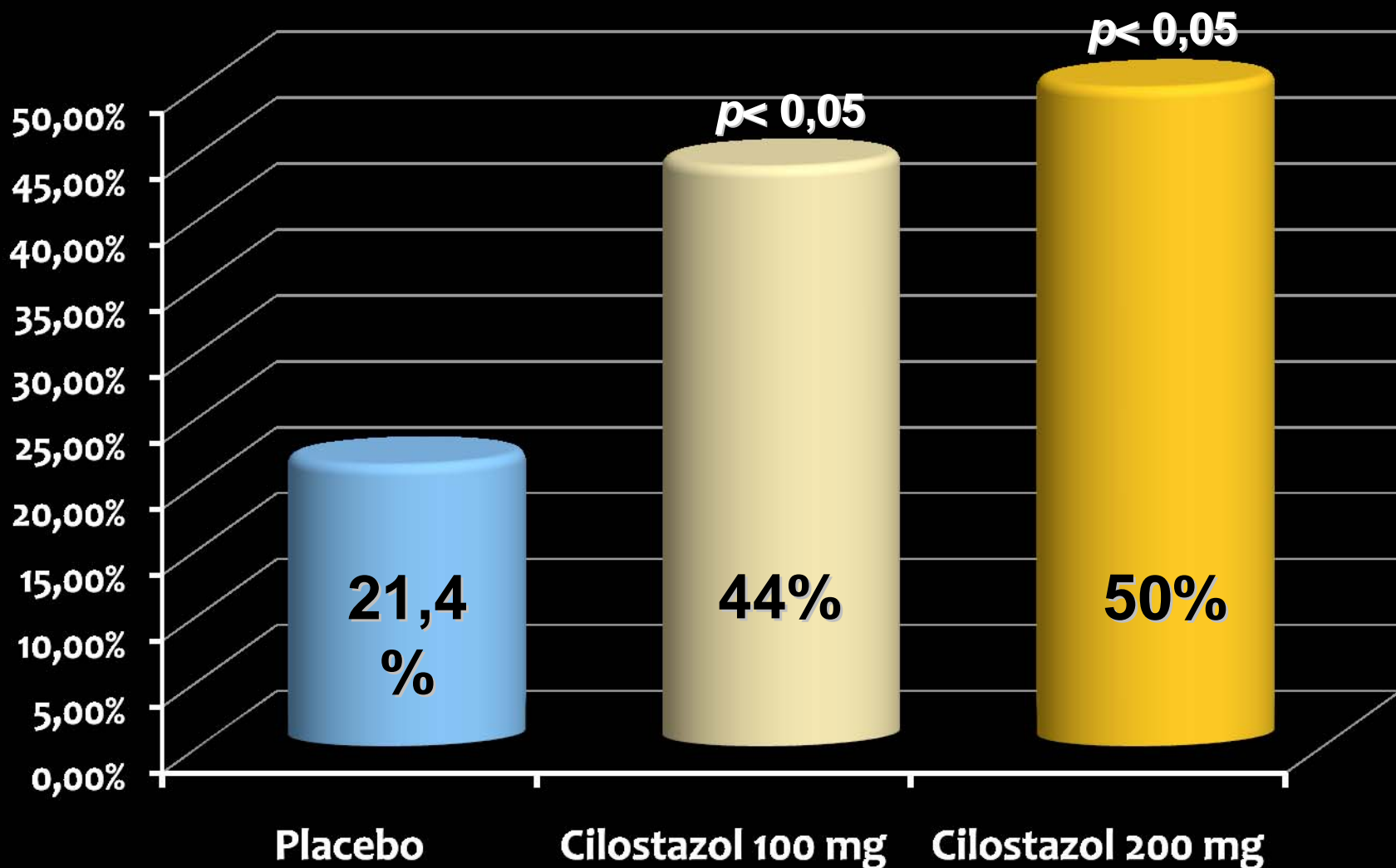
ENSAYOS CLINICOS CONTROLADOS Y ALEATORIZADOS EN FASE TRES DE CILOSTAZOL EN ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA

Trial	Treatment	Randomized Patients (n)	Total (n)	Duration (wks)	Treadmill Design
1	Cilostazol, 50 mg bid	171	516	24	Constant load
	Cilostazol, 100 mg bid	175			
	Placebo	170			
2	Cilostazol, 50 mg bid	132	394	24	Constant load
	Cilostazol, 100 mg bid	133			
	Placebo	129			
3	Cilostazol, 100 mg bid	123	370	24	Constant load
	Pentoxifylline, 400 mg tid	123			
	Placebo	124			
4	Cilostazol, 100 mg bid	227	698	24	Variable load
	Pentoxifylline, 400 mg tid	232			
	Placebo	239			
5	Cilostazol, 100 mg bid	119	239	16	Variable load
	Placebo	120			
6	Cilostazol, 100 mg bid	54	81	12	Constant load
	Placebo	27			
7	Cilostazol, 100 mg bid	95	189	12	Variable load
	Placebo	94			
8	Cilostazol, 100 mg bid	72	215	12	Constant load
	Cilostazol, 150 mg bid	73			
	Placebo	70			

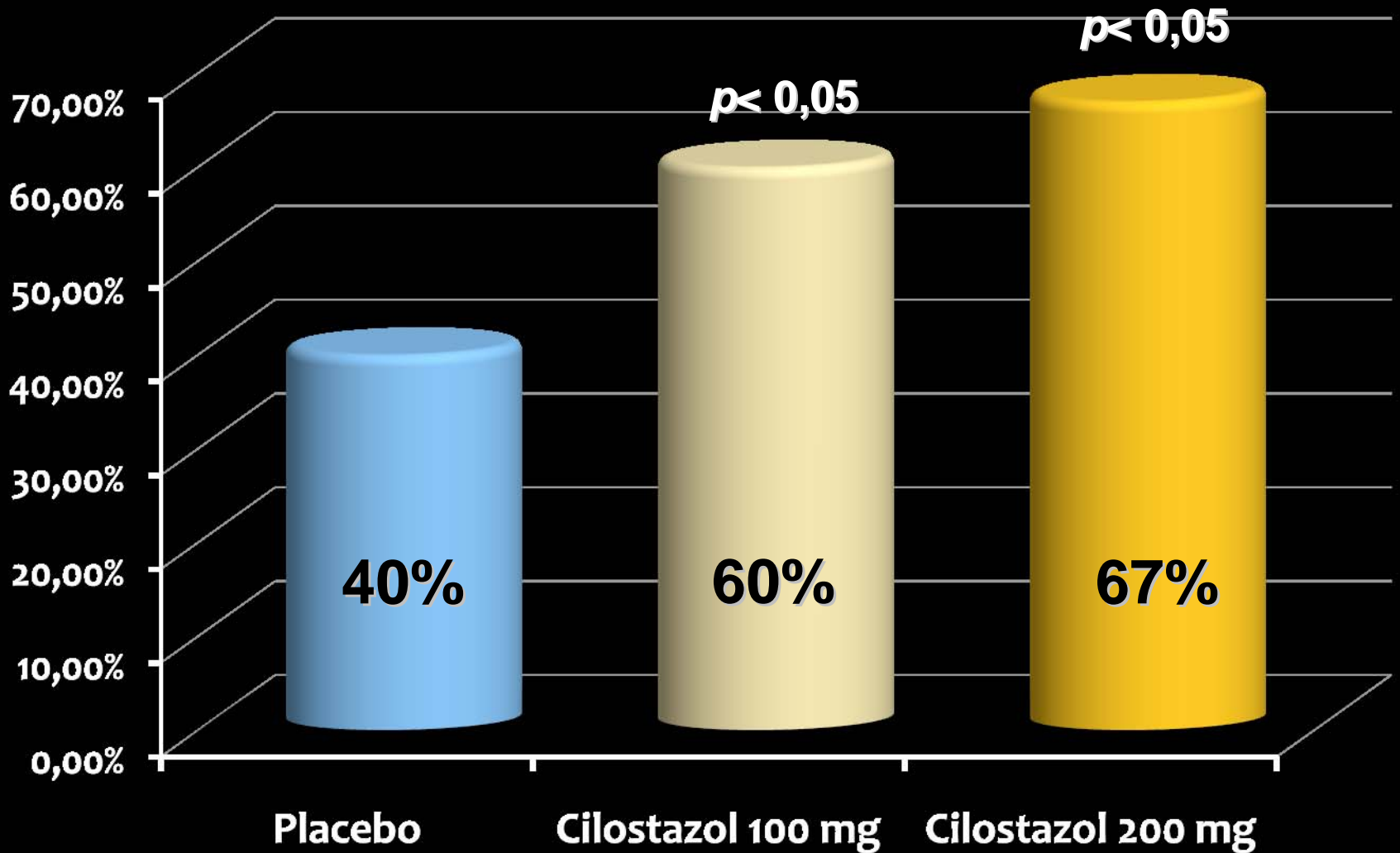
bid = twice daily; tid = 3 times a day.

Thompson PD, et al. Meta-analysis of results from eight randomized, placebo-controlled trials on the effect of cilostazol on patients with intermittent claudication. *Am J Cardiol* 2002;

MEJORÍA EN LA DISTANCIA MÁXIMA CAMINADA DE CILOSTAZOL VS. PLACEBO. META-ANÁLISIS DE 8 ENSAYOS CLÍNICOS



MEJORÍA EN LA DISTANCIA CAMINADA LIBRE DE DOLOR DE CILOSTAZOL VS. PLACEBO. META-ANÁLISIS DE 8 ENSAYOS CLÍNICOS



CLAUDICACIÓN INTERMITENTE. DISTANCIA MÁXIMA CAMINADA Y DISTANCIA CAMINADA LIBRE DE DOLOR

El paciente comienza a andar



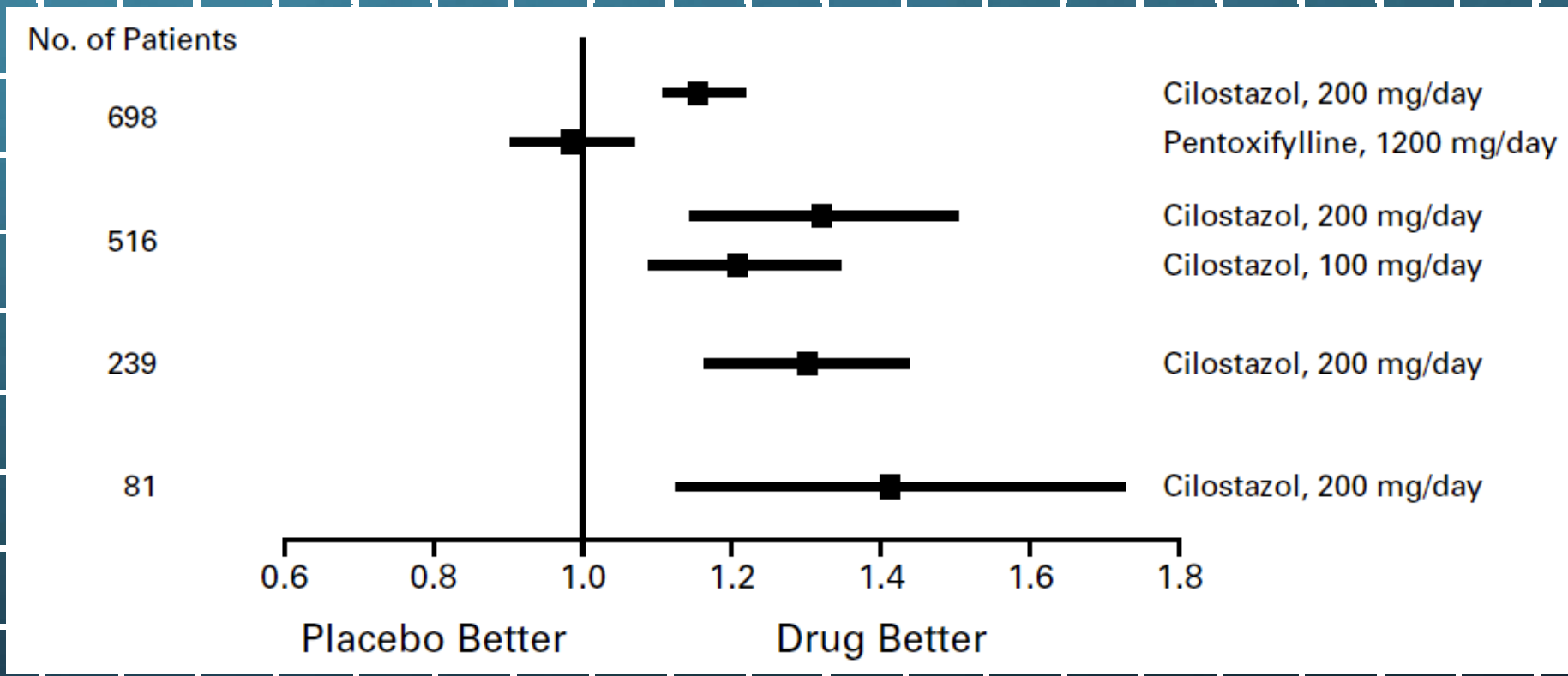
Primera sensación de dolor



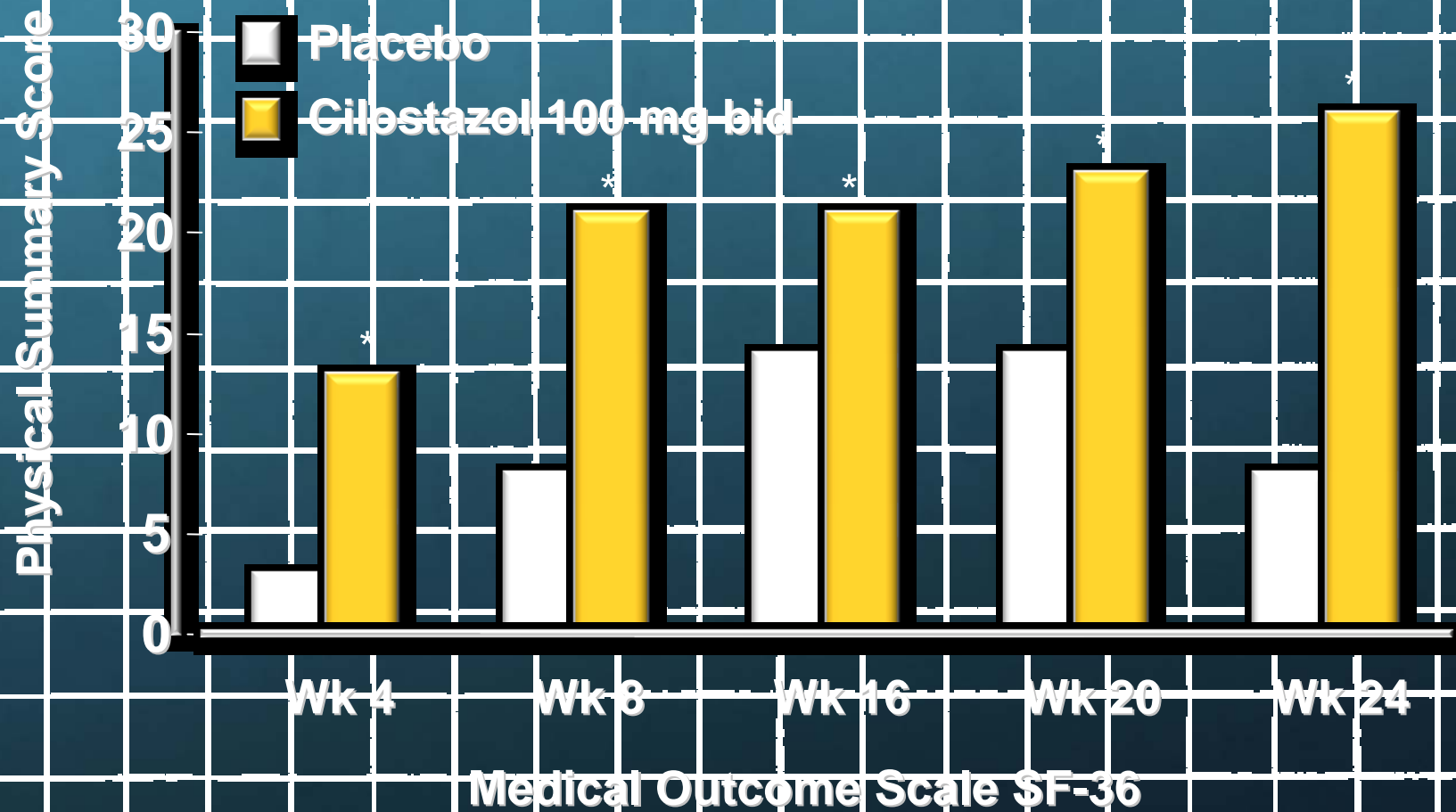
El dolor obliga al paciente a dejar de andar



RESULTADOS DE 4 ENSAYOS CLINICOS ALEATORIZADOS, CONTROLADOS CON PLACEBO DE CILOSTAZOL PARA EL TRATAMIENTO DE LA CLAUDICACIÓN INTERMITENTE



EFECTO DE CILOSTAZOL SOBRE LA CALIDAD DE VIDA



CILOSTAZOL PARA LA ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA. REVISIÓN. CONCLUSIONES

- Los pacientes con claudicación intermitente deberían recibir prevención secundaria para la enfermedad cardiovascular
- Cilostazol ha demostrado ser beneficioso en mejorar la distancia caminada en los pacientes con claudicación intermitente
- No existen datos sobre si ello da lugar a una reducción de los eventos cardiovasculares

No hubo incremento alguno en los efectos adversos mayores, incluyendo eventos cardiovasculares o mortalidad en los pacientes que recibieron cilostazol comparado con placebo



CILOSTAZOL. POSOLOGÍA, ADMINISTRACIÓN, PRECAUCIONES

- Dosis: 100 mg dos veces al día
- Cilostazol debe tomarse media hora antes o dos horas después de las comidas, porque los alimentos ricos en grasas aumentan notablemente su absorción
- Los inhibidores potentes de CYP3A4 ó CYP2C19 (p.e., cimetidina, diltiazem, eritromicina, ketoconazol, lansoprazol, omeprazol, inhibidores de la proteasa), pueden incrementar las concentraciones séricas de cilostazol
- Cilostazol puede tomarse con seguridad junto con aspirina, clopidogrel, o ambos, sin incremento adicional en el tiempo de hemorragia

CILOSTAZOL. CONTRAINDICACIONES

- **Insuficiencia cardiaca de cualquier grado**
- **Insuficiencia renal grave (Acl. creatinina < 25 ml/min)**
- **Insuficiencia hepática moderada-grave**
- **Antecedentes de taquicardia/fibrilación ventricular o prolongación del intervalo Q-T**
- **Embarazo y lactancia**

CILOSTAZOL. REACCIONES ADVERSAS

* $p < 0,0001$

Reacciones adversas	Cilostazol 100 mg/ 12 h. N=998	Placebo N=973
Cefalea	33% *	13%
Diarrea	19% *	7%
Heces anormales	15% *	4%
Dolor	11%	14%
Infección	9%	7%
Faringitis	8%	6%
Rinitis	7%	6%
Edema periférico	7% *	4%
Náuseas	6%	6%

Thompson PD, et al. Meta-analysis of results from eight randomized, placebo-controlled trials on the effect of cilostazol on patients with intermittent claudication. Am J Cardiol 2002;

90:1314-1319

EVENTOS CARDIOVASCULARES ADVERSOS ESPONTÁNEOS COMUNICADOS CON CILOSTAZOL EN EEUU

Adverse event	Events reported (no.)	Incidence/1000 PEY
Hypertension	11	0.156
Hypotension (mild)	3	0.043
Atrial fibrillation	1	0.014
Atrial flutter	1	0.014
Palpitation	23	0.327
Tachycardia	24	0.327
Angina pectoris	1	0.014
Myocardial infarction	1	0.014
Transient ischaemic attack	0	0
Stroke	0	0
Death	1	0.014

a Postmarketing surveillance data in the US, covering reports between 10 May 1999 and 15 January 2001.

PEY = patient-exposure years.

ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA EN PACIENTES CON DIABETES. TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS. DOCUMENTO DE CONSENSO DE LA ADA

Cilostazol es el medicamento de elección si es necesario tratamiento farmacológico para los pacientes con enfermedad arterial periférica y diabetes



TRATAMIENTO MÉDICO Y FARMACOLÓGICO DE LA CLAUDICACIÓN INTERMITENTE. CILOSTAZOL

RECOMMENDATIONS

Class I

1. Cilostazol (100 mg orally 2 times per day) is indicated as an effective therapy to improve symptoms and increase walking distance in patients with lower extremity PAD and intermittent claudication (in the absence of heart failure). (*Level of Evidence: A*)
2. A therapeutic trial of cilostazol should be considered in all patients with lifestyle-limiting claudication (in the absence of heart failure). (*Level of Evidence: A*)



AMERICAN
COLLEGE of
CARDIOLOGY
FOUNDATION

American Heart
Association®



Learn and LiveSM

TRATAMIENTO MÉDICO Y FARMACOLÓGICO DE LA CLAUDICACIÓN INTERMITENTE. PENTOXIFILINA

RECOMMENDATIONS

Class IIb

1. Pentoxifylline (400 mg 3 times per day) may be considered as second-line alternative therapy to cilostazol to improve walking distance in patients with intermittent claudication. (*Level of Evidence: A*)
2. The clinical effectiveness of pentoxifylline as therapy for claudication is marginal and not well established. (*Level of Evidence: C*)



AMERICAN
COLLEGE of
CARDIOLOGY
FOUNDATION

American Heart
Association® 
Learn and Live™

GUÍAS CLÍNICAS AHA-ACC PARA EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA CLAUDICACIÓN

Medication and Class of Evidence	Level of Evidence	Dose	Side Effects
Class I			
Cilostazol	A	100 mg two times/day	Contraindicated in heart failure; headache, diarrhea, palpitations, dizziness
Class IIb			
Pentoxifylline	A	400 mg three times/day	Sore throat, dyspepsia, nausea, diarrhea
Arginine	B	3 g three times/day	Gastrointestinal distress, drop in hematocrit
Propionyl levocarnitine	B	1–2 g two times/day	None or mild
Ginkgo biloba	B	120–160 mg/day	None or mild
Class III			
Prostaglandins	A	Beraprost: 40 µg three times/day	Headache, flushing gastrointestinal distress
Vitamin E	C	50 mg/day	None or mild
Chelation EDTA	A	1.5–3 g intravenously two times/wk	Hypocalcemia, renal failure, proteinuria, gastrointestinal distress



AMERICAN
COLLEGE of
CARDIOLOGY
FOUNDATION

American Heart
Association®



Learn and Live™

White C. Intermittent claudication. N Engl J Med 2007; 356:1241-

FARMACOTERAPIA PARA LOS SÍNTOMAS DE LA CLAUDICACIÓN INTERMIENTE

Recommendation 15

Pharmacotherapy for symptoms of intermittent claudication

- A 3- to 6-month course of cilostazol should be first-line pharmacotherapy for the relief of claudication symptoms, as evidence shows both an improvement in treadmill exercise performance and in quality of life [A].
- Naftidrofuryl can also be considered for treatment of claudication symptoms [A].



SUMARIO DE RECOMENDACIONES. ISQUEMIA CRÓNICA DEL MIEMBRO Y CLAUDICACIÓN INTERMITENTE

1.1.4. For patients with moderate-to-severe disabling intermittent claudication who do not respond to exercise therapy, and who are not candidates for surgical or catheter-based intervention, we recommend cilostazol (Grade 1A). We suggest that clinicians not use cilostazol in those with less-disabling claudication (Grade 2A). We recommend against the use of pentoxifylline (Grade 2B).

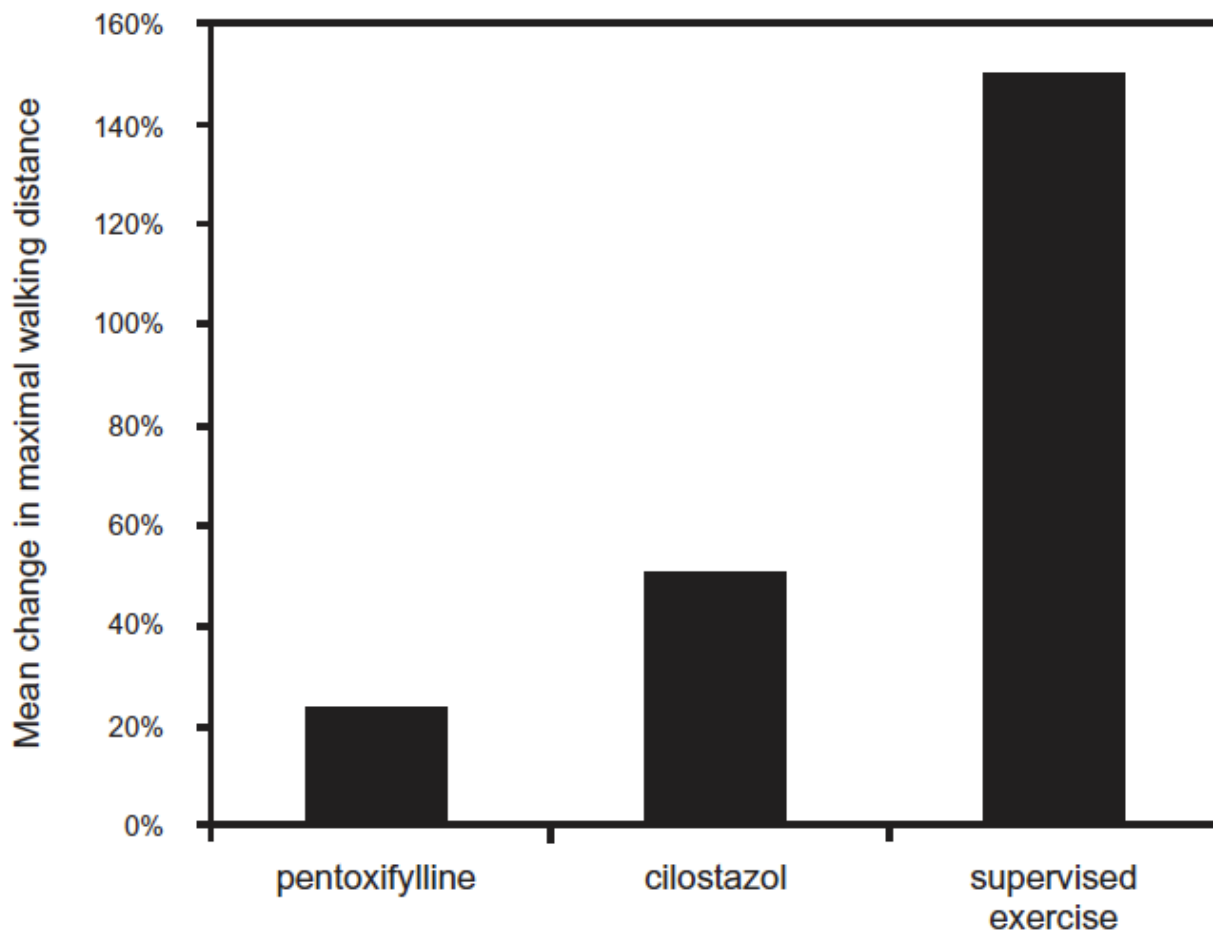


CHEST

For specialists in:

Pulmonology, Critical Care, Sleep Medicine,
Thoracic Surgery, Cardiorespiratory Interactions,
and related disciplines

MEJORÍA MEDIA EN LA DISTANCIA MÁXIMA CAMINADA DESPUÉS DE INTERVENCIONES MÉDICAS EN PACIENTES CON CLAUDICACIÓN INTERMITENTE



OPCIONES DE TRATAMIENTO PARA LA CLAUDICACIÓN INTERMITENTE

Tratamiento	Mecanismo	TASC II
Ejercicio	Metabólico, eficiencia en la marcha, endotelial	A
Angioplastia	Hemodinámico	A
Cilostazol	Metabólico, hemodinámico, musculatura lisa vascular	A

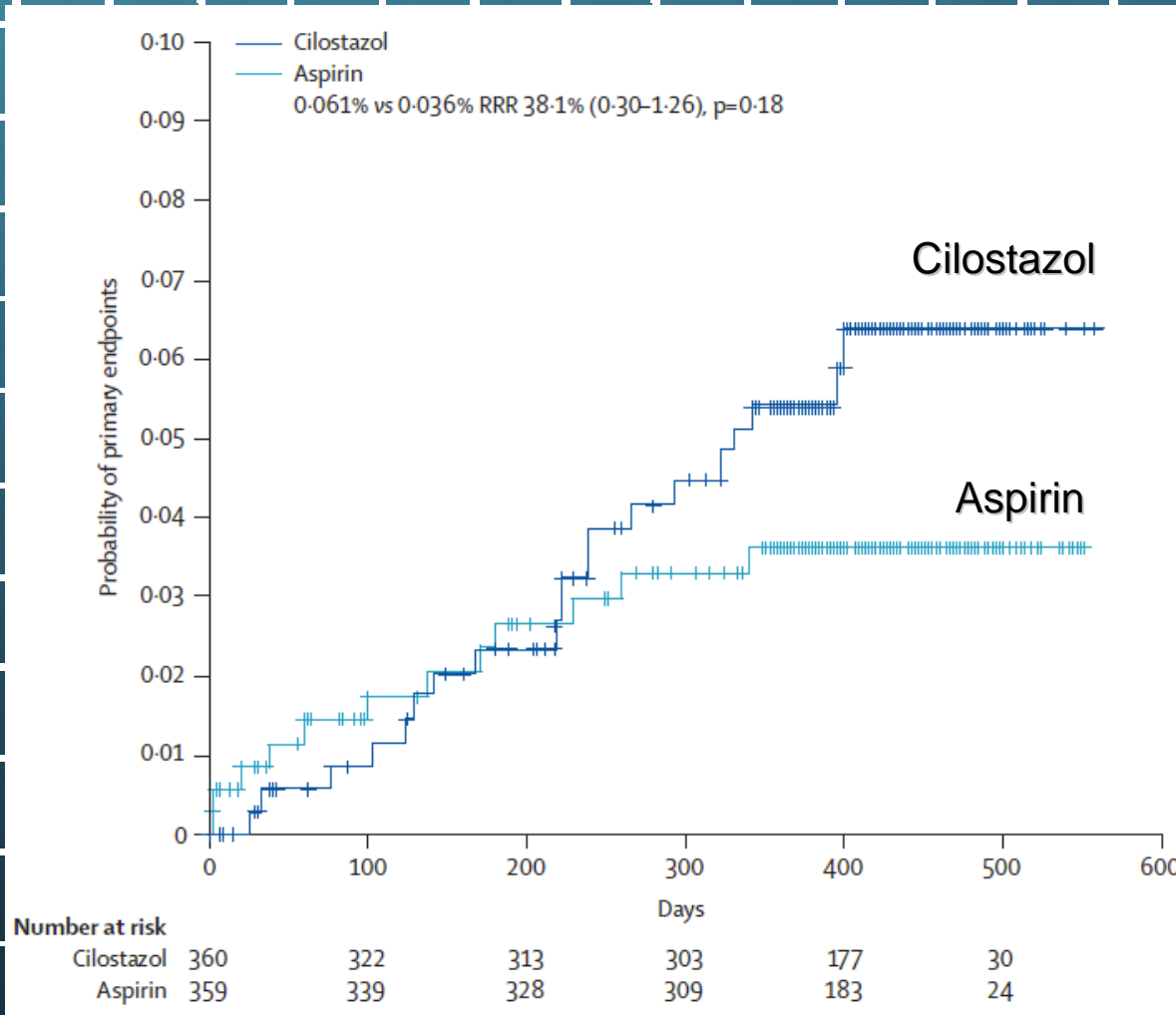


OPCIONES DE TRATAMIENTO PARA LA CLAUDICACIÓN INTERMITENTE

Tratamiento	Beneficio	Calidad de vida	Limitación
Ejercicio	100%	↑ ↑	No disponible
Angioplastia	50-100%	↑	Lesiones distales
Cirugía	150%	↑ ↑	Riesgo del 2-5%
Cilostazol	50%	↑	No en ICC



CILOSTAZOL VS. ASPIRINA PARA LA PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL ICTUS ISQUÉMICO (CASISP). CURVAS DE KAPLAN-MEIR PARA LA ACUMULACIÓN DE ENDPOINTS PRIMARIOS



Huyang Y, Cheng Y, Wu J, et al. Cilostazol as an alternative to aspirin after ischaemic stroke: a randomised, double-blind, pilot study. *Lancet Neurol* 2008;

Cilostazol shows promise as an alternative to aspirin for patients with ischaemic stroke



The most widely prescribed antiplatelet drug to reduce the long-term risk of major vascular events in patients who have had arterial ischaemic stroke is aspirin.¹ Aspirin is reasonably safe and affordable² but has only modest effectiveness; the reduction in relative risk (RRR) of major

compared cilostazol with aspirin in 720 patients from China with recent (within 1–6 months) ischaemic stroke.⁵

Compared with standard-dose aspirin (100 mg per day), random assignment to cilostazol (100 mg twice per day) was associated with a reduction in the relative

Published Online

May 5, 2008

DOI:10.1016/S1474-4422(08)70095-4

See [Articles](#) page 494

THE LANCET Neurology

Cilostazol not only inhibits platelet aggregation by selectively blocking phosphodiesterase type 3, but it also inhibits the production of thromboxane B₂ and the release of platelet-derived growth factor by activated platelets. Cilostazol also has a vasodilatory action and a favourable effect on plasma lipid profiles; moreover, it increases the distance that patients with peripheral arterial disease can walk and might be comparable or superior to clopidogrel for the prevention of subacute

coronary artery stent thrombosis and restenosis

ENSAYOS CLÍNICOS ACTUALES CON CILOSTAZOL: 47

