

Tractament de la claudicació intermitent. Quin paper hi juga el cilostazol?

Àlex Llobera

Equip d'Atenció Primària de Blanes. Institut Català de la Salut. Blanes.

Escenari clínic

L'Antonio és un senyor de 60 anys quasi retirat de la direcció de l'hotel familiar, que ara porta un dels seus fills. Té al Dr. Blanco com a metge de família. Ara que no dedica tantes hores a la feina, ha pensat que ha arribat el moment de cuidar-se més i decideix demanar hora al seu metge. La primera cosa que li explica és que està molt bé de salut, que fuma un paquet de tabac al dia de tota la vida i que no li dona cap problema. No pensa deixar-ho. Li comenta que, des que ha deixat de treballar, quan surt a caminar cada matí una estona s'ha adonat que no pot fer més de 100 metres seguits perquè li fan mal els panxells de les cames. Ha de parar una estona fins que li deixen de fer mal. Ell creu que ja fa temps que li passa, però quan estava a l'hotel no ho notava tant perquè es passava molta estona assegut.

El Dr. Blanco li diagnostica una claudicació intermitent estadi II de Fontaine i li fa un índex turmell-braç (ITB) que confirma el diagnòstic. Li prescriu tractament preventiu amb àcid acetilsalicílic (AAS), un inhibidor de l'enzim conversiu de l'angiotensina (IECA) –ja que també li diagnostica hipertensió arterial– i simvastatina. L'avis que aquesta medicació és com a prevenció secundària de malaltia cardiovascular i que no li millorarà substancialment la claudicació. Per això haurà de fer uns exercicis físics que sí que li milloraran la distància que podrà caminar sense haver de parar. També comença a treballar quina seria la millor estratègia per deixar de fumar.

Al cap d'un mes, el Sr. Antonio torna a la visita de control i, amb cara d'averonyit, li comenta que va anar a veure un fill seu que viu a Andorra i aquest el va portar a un metge d'allà. Li va aconsellar que fes tractament amb cilostazol, 100 mg/12 h, i així, sense fer els exercicis

físics que li havien recomanat, podria caminar distàncies més llargues. El va avisar que aquest tractament era tan modern que no el trobaria a Espanya i l'hauria de comprar a Andorra^a. Ara vol saber què és el que el Dr. Blanco pensa que ha de fer: el tractament que ell li havia dit o aquest tractament tan modern que li han donat a Andorra.

Discrepàncies

El Dr. Blanco està desconcertat. No sap com afrontar les discrepàncies amb un altre professional, mai l'han format per a això, i menys encara quan no sap res de l'altre tractament, que no ha utilitzat mai. Ell n'ha sentit a parlar quan ha llegit alguna cosa sobre claudicació intermitent i no pensa que sigui tan modern, però sempre havia pensat que era un tractament experimental i que per això no estava comercialitzat aquí. En un exercici de sinceritat li diu al Sr. Antonio que ell no coneix el medicament que li han donat i que s'ho estudiarà. El cita d'aquí a tres dies per dir-li alguna cosa.

La cerca d'una resposta

Tot just acaba la consulta es comença a posar nerviós pensant que haurà de tenir una resposta en tres dies. Per no perdre ni un punt d'assertivitat davant del Sr. Antonio ha estat massa agosarat i creu que s'hauria d'haver donat més de tres dies de temps.

En aquell mateix moment es posa a treballar en el tema i, abans de fer cap cerca bibliogràfica per Internet, pensa quina és la pregunta exacta que haurà de respondre. Després de molts esborranys es planteja la següent pregunta: *En pacients de 60 anys, com el Sr. Antonio, amb claudicació intermitent estable en fase II de Fontaine, el tractament amb cilostazol, en comparació a no fer cap altre tractament (excepte el tractament preventiu secundari de malaltia cardiovascular), millorarà la distància caminada sense dolor i produirà una disminució dels esdeveniments cardiovasculars?*

Fa una cerca a Medline amb els següents descriptors MeSH: *Intermittent Claudication/drug therapy* i *cilostazol* (com a nom de substància) i troba 88 referències. Amb els límits dels 10 darrers anys, en humans, de més de 45 anys i que els estudis siguin *meta-analysis*, *review* o *randomized controlled trial*, li queden 17 referències, de les quals només 3 són properes a la pregunta que ell vol con-

Correspondència: Dr. Àlex Llobera
EAP Blanes. CAP Blanes Centre.
Institut Català de la Salut
C/ Sebastià Llorens, 4
17300 Blanes
Tel. 972 33 13 50
Fax 972 33 78 00
Adreça electrònica: allobera.girona.ics@gencat.cat

testar. Una d'aquestes tres és una revisió Cochrane, que considera la més adient per estudiar. De totes maneres, fa una nova cerca en el metacercador *Excelencia Clínica* (www.excelenciaclinica.net), amb els mateixos termes de cerca, i troba la mateixa revisió Cochrane i diversos documents de recomanacions i revisions sobre cilostazol i malaltia vascular perifèrica. El que més s'apropa al problema que el porta de cap és un document de recomanacions de l'*Scottish Medicines Consortium*. Es posa a estudiar aquest document i la revisió Cochrane abans esmentada.

La revisió Cochrane, realitzada per Robless *et al* i publicada el 2008 té una data d'actualització del contingut de novembre de 2007. El seu objectiu principal, "*determinar l'efecte del cilostazol en la millora de la distància de caminada i la reducció de la mortalitat vascular i els esdeveniments cardiovasculars en els pacients amb una claudicació intermitent estable*", coincideix totalment amb la pregunta que es formula el Dr. Blanco. S'hi han inclòs set treballs que s'han seleccionat seguint els criteris de verificacions del grup de treball de malalties cardiovasculars de la Col·laboració Cochrane. No s'hi han inclòs els treballs no aleatoritzats o quasi aleatoritzats o els que comparen aspectes que no són objecte de la revisió. Es classifiquen segons la seva qualitat metodològica, n'hi ha 4 de qualitat alta i 3 de qualitat mitjana, ja que en ells no hi consta si l'assignació s'ha fet a l'atzar. Tots són amb cegament doble. Dels 7 treballs, 6 han estat publicats en revistes amb revisió per experts (*peer review*) i un és un estudi intern del laboratori que el fabrica que encara no havia estat publicat.

La variable principal d'estudi sempre és la distància de claudicació absoluta (DCA). La DCA és la distància que es camina fins que el pacient es veu obligat a aturar-se per culpa del dolor a les cames. Com a variables secundàries també s'estudia la distància de claudicació inicial (DCI), que és la distància fins que apareix dolor a les cames, canvis de qualitat de vida, estat funcional, etc.

Les intervencions en tots els estudis són cilostazol *versus* placebo o pentoxifil·lina a dosis variables. En tots ells, una branca és a dosis de 100 mg/12 h, que és la que recomana el laboratori que el fabrica, però també hi ha branques amb 50 mg/12 h o 150 mg/12 h. En un es compara el cilostazol amb la pentoxifil·lina a dosis de 400 mg/8 h. En tots els estudis, la forma de mesurar les variables de resultat és la diferència de mitjanes ponderada (DMP), resultat de les mesures abans i després de la intervenció. En tots els estudis avaluats, sigui quina sigui la dosi de cilostazol i amb quin tractament es compari (placebo o pentoxifil·lina), la DCA sempre millora més amb cilostazol que amb qualsevol altre tractament. En tots, la diferència és significativa ($p > 0,05$) excepte en el que la dosi és de 150 mg/12 h. El fet que no hi hagi diferències estadísticament significatives en aquesta branca es deu, probablement, als pocs casos que hi ha en aquest estudi.

Pel que sembla, el Dr. Blanco ha trobat la resposta a una part de la seva pregunta i de forma positiva. Pot dir que el cilostazol millora la distància que poden caminar els malalts sense parar-se, a qualsevol dosi i, quasi sempre, de forma estadísticament significativa. Però ràpidament li ve al cap la pregunta de si aquesta millora és clínicament significativa. La resposta també està en la revisió, on se cita que no es pot saber la magnitud de la millora en la distància caminada ja que els estudis no són comparables respecte a la magnitud de la millora. Els protocols de passarel·la rodant progressiva i els de càrrega de treball constant presenten característiques diferents en cadascun dels estudis.

Entre les variables secundàries, no tots els estudis tenen les mateixes i no es poden treure conclusions importants ja que tampoc són l'objecte de la revisió. Hi ha millores en l'ITB (3 estudis), millora en la funció física però no en l'estat de salut mental (3 estudis) i millora en l'habilitat de caminar i qualitat de vida relacionada amb la salut (6 estudis).

Pel que fa referència als efectes secundaris, només es troben citats els que apareixien de forma significativa que són les diarrees, la cefalea i l'edema perifèric. La revisió també fa esment a la presència de nous esdeveniments cardiovasculars, que són iguals, tan en els grups d'intervenció com en els controls.

Les conclusions dels autors són que es demostra que el cilostazol (50-100 mg/12 h) millora més la distància caminada en comparació amb el placebo. Probablement és el fàrmac a triar per un subgrup de pacients amb claudicació quan els tractaments conservadors o d'intervenció no poden millorar els seus símptomes suficientment. No hi ha dades sobre si el tractament amb cilostazol produeix una disminució dels esdeveniments cardiovasculars.

Arribats en aquest punt, consulta el document de recomanacions de l'*Scottish Medicines Consortium*² que ha trobat en la segona cerca i que fa recomanacions sobre cilostazol. En resum, diu que no hi ha dades sobre la millora en l'aparició d'esdeveniments cardiovasculars i, per tant, en fa una avaluació negativa tenint en compte l'eficàcia i el perfil de seguretat del cilostazol. Encara que millora la DCA i la DCI, no millora l'aparició d'esdeveniments cardiovasculars, i l'eficàcia i seguretat de prendre cilostazol de forma concomitant amb un antiplaquetari encara és incerta.

La resolució

El Dr. Blanco ha dedicat totes les hores lliures d'aquests tres dies a buscar una resposta a la pregunta que tenia davant, però està satisfet perquè considera que la informació que ha trobat és suficient.

Un altre cop a la consulta, comenta al Sr. Antonio que el tractament amb cilostazol pot ésser útil per millorar la distància de caminada, però no li pot dir si és millor o no que l'entrenament físic que és el que té més evidència.

El que sí és important és que ha de fer tractament amb antiagregants per prevenció secundària i que sobre el tractament conjunt d'antiagregants i cilostazol hi ha controvèrsies importants. La seva opinió és que la millor acció és prendre antiagregants per reduir la morbiditat cardiovascular i l'exercici físic per millorar la claudicació. No deixa de recordar-li la necessitat de deixar de fumar. Si la millora no és suficient, per tenir una bona qualitat de vida es podria valorar si és millor iniciar tractament amb cilostazol o fer cirurgia endovascular per millorar la seva claudicació. Pensa en aquesta pregunta per a la propera revisió que farà. De totes maneres, es donarà un termini més llarg de tres dies per elaborar-la i intentarà ocupar menys estona del seu temps lliure.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Robless P, Mikhailidis DP, Stansby GP. Cilostazol for peripheral arterial disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD003748. DOI: 10.1002/14651858.CD003748.pub3.
2. Scottish Medicines Consortium. Cilostazol (Pletal) - Maximal and pain-free walking distances in patients with intermittent claudication [Internet]. 2005 Oct 4;[accés el 26 d'agost de 2009]. Disponible a: http://www.scottishmedicines.org.uk/smc/files/cilostazol%20100mg%20tablets%20_Pletal_%20RESUBMISSION%20_86-04_.pdf

NOTA

- a. Actualment aquest medicament ja es troba comercialitzat en el nostre país.