



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
ANTONIO FRAGA MOURET

ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LA RESPUESTA AL
TRATAMIENTO CON CILOSTAZOL VERSUS
PENTOXIFILINAN EN PACIENTES CON
CLAUDICACIÓN INTERMITENTE

T E S I S
PARA OBTENER EL GRADO DE:
E S P E C I A L I S T A E N:
ANGIOLOGÍA Y CIRUGÍA VASCULAR

P R E S E N T A :
DRA. ELSA SHAÍ CANO VILLAMIL

ASESORES:
DR. ALFONSO COSSÍO ZAZUETA
DRA. OSCAR ANDRES RODRÍGUEZ JIMÉNEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de Educación en Salud

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza Antonio Fraga
Mouret

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dra. Ma. Elizabeth Enríquez Vega

Profesor Titular del Curso

Servicio de Angiología y Cirugía Vasculat

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza Antonio Fraga
Mouret

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dra. Elsa Shaí Cano Villamil

Alumna

Servicio de Angiología y Cirugía Vasculat

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza Antonio Fraga
Mouret

Instituto Mexicano del Seguro Social

Número definitivo de Protocolo:

R-2011-3501-53

INDICE

| | |
|-------------------------------------|----|
| <i>I. RESUMEN</i> | 4 |
| <i>II. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS</i> | 6 |
| <i>III. MATERIAL Y MÉTODOS</i> | 12 |
| <i>IV. RESULTADOS</i> | 14 |
| <i>V. DISCUSIÓN</i> | 18 |
| <i>VI. CONCLUSIONES</i> | 22 |
| <i>VII. BIBLIOGRAFÍA</i> | 23 |
| <i>VIII. ANEXOS</i> | 27 |

RESUMEN

TITULO: "ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON CILOSTAZOL VERSUS PENTOXIFILINA EN PACIENTES CON CLAUDICACIÓN INTERMITENTE. "

OBJETIVO: Comparar la respuesta a tratamiento del cilostazol versus pentoxifilina en pacientes con claudicación intermitente Fontaine II en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza; con hipótesis nula una mejor respuesta a tratamiento con cilostazol comparado a pentoxifilina.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio experimental, prospectivo, comparativo, aleatorizado, ciego; en el periodo comprendido de Abril a Junio de 2011, en pacientes de Consulta Externa de Angiología con claudicación intermitente Fontaine II que cumplieran con criterios de inclusión. Grupo por medicamento aleatorizado: pentoxifilina o cilostazol. Se aplicó cuestionario de dificultad en la deambulación previo y 8 semanas posterior a inicio de tratamiento. Se registraron efectos adversos. El análisis estadístico se realizó a través del paquete estadístico SPSS versión 18, mediante estadística descriptiva y prueba t de Student para muestras relacionadas.

RESULTADOS: Se estudiaron 16 pacientes por grupo, 16 hombres 16 mujeres, seguimiento a 8 semanas en todos los casos. Las comorbilidades en el grupo de cilostazol y pentoxifilina respectivamente fueron: 43.75% y 68.75% diabéticos, 62.5% y 37.5% hipertensos, 6.25% y 25% cardiopatía, 56.25% tabaquismo en ambos. Media de calificación de cuestionario inicial cilostazol 33.75% y pentoxifilina 34.56%; a las 8 semanas 39.44% y 40.87%. Sin diferencia estadísticamente significativa. Efectos adversos 50% cilostazol, 31.25% pentoxifilina.

CONCLUSIONES: El presente estudio no demostró superioridad en el tratamiento de la claudicación intermitente de cilostazol comparado con pentoxifilina en seguimiento a 8 semanas en pacientes estadio Fontaine II basados en la puntuación del cuestionario de dificultad para la deambulación previo y posterior al tratamiento en pacientes de nuestro Hospital.

PALABRAS CLAVE: claudicación intermitente, cilostazol, pentoxifilina.

ABSTRACT

TITLE: COMPARATIVE STUDY BETWEEN TREATMENT RESPONSE TO CILOSTAZOL VERSUS PENTOXIFYLLINE IN PATIENTS WITH INTERMITTENT CLAUDICATION

OBJECTIVE: To compare treatment response of cilostazol versus pentoxifylline in patients with intermittent claudication Fontaine II at the Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza. We had as nule hipotesis a better response with cilostazol compared with pentoxifylline.

MATERIAL AND METHODS: An experimental, prospective, comparative essay, randomized and blind was realized; from April 2011 to June 2011 with Vascular Surgery external examination patients diagnosed with intermittent claudication Fontaine II having inclusion criteria. We randomized in 2 groups: cilostazol or pentoxifylline. The Walking Impairment Questionarie was applied before and 8 weeks after treatment was started. Adverse effects were recorded. We made the stadistic analysis by using the SPSS 18, with descriptive estadistic and t Student test for related samples.

RESULTS: We studied 16 patients in each group, 16 men , 16 women, the follow up was achieved in 8 weeks. Comorbilities in cilostazol and pentoxifylline groups respectively were: diabetes in 43.75% and 68.75%, hypertension 62.5% and 37.5%, cardiopaties 6.25% and 25%, 56.25% smokers. Initial medium rate in walking impairment questionnaire cilostazol were 33.75% and pentoxifylline group 34.56%; and after 8 weeks 39.44% y 40.87%. We had not significative stadistical difference. No Adverse effects with cilostazol 50% and pentoxifylline 31.25%.

CONCLUSIONS: the present study failed to demonstrate a superiority in treatment with cilostazol in patients with intermittent claudication Fontaine II compared with pentoxifylline after 8 weeks follow up determinated with Walking impairment Questionaire before and after treatment in our Hospital.

Key words: intermittent claudication, cilostazol, pentoxifylline.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

La enfermedad arterial periférica se presenta como un amplio espectro clínico: la enfermedad asintomática, la claudicación intermitente y la isquemia crítica.

La prevalencia total de la enfermedad es del 3-10% en la población general, aumentado a 15-50% en pacientes mayores de 70 años.

La claudicación intermitente se define como dolor muscular en la extremidad inferior que es producido por ejercicio y que cede con el reposo, reproducible y que puede localizarse a nivel de la pantorrilla, muslo o glúteo, de acuerdo al segmento arterial afectado; su prevalencia es de aproximadamente 0.6% en población de 45-54 años, 4.6% en pacientes de 55-64 años de edad y de 10-20% en mayores de 70, con fumadores y diabéticos en 50-75% de dicha población.^{2,3}

Los factores de riesgo independientes identificados, derivados de los grandes estudios de cohorte para aterosclerosis son el sexo masculino, la edad (incrementando el riesgo con cada década de la vida), el tabaquismo, hipercolesterolemia, hipertensión, diabetes mellitus e hiperhomocisteinemia.³

De acuerdo a la historia natural de la enfermedad el 75% de los pacientes con este padecimiento se mantendrán en una fase de estabilización sin requerir alguna intervención, de 7 a 9% de los afectados presentarán una progresión durante el primer año, con pérdida de la extremidad hasta en 5%.³

Desde el punto de vista fisiológico, durante el ejercicio incrementa la demanda muscular de oxígeno, con vasodilatación precapilar secundaria a la producción de metabolitos vasoactivos como dióxido de carbono, potasio, fosfato y adenosina, sin embargo debido a la disminución de la presión de perfusión secundaria a la resistencia del flujo dada por la estenosis arterial se lleva a cabo un metabolismo anaerobio con producción de ácido láctico y otros metabolitos, responsables de la sintomatología ya descrita, eliminados con el reposo; pero que con actividad se

producen nuevamente. El aumento en la presión de perfusión secundaria al incremento del gasto cardiaco durante el ejercicio no se lleva a cabo distal al sitio de estenosis, con lo que disminuye el flujo capilar pudiendo ser compensado por flujo de colaterales. Los síntomas suelen aparecer con una estenosis arterial mayor a 50% durante el ejercicio y de 90% en reposo.^{3,4}

El protocolo de estudio de la enfermedad arterial periférica incluye la realización del Índice Tobillo- Brazo (ITB) que es una prueba no invasiva útil en el escrutinio de los pacientes, con una sensibilidad de 95% y especificidad de 100% con parámetros normales determinados entre 0.9 y 1.1. Basado en esta prueba, los grandes estudios poblacionales como el PARTNERS (Conocimiento, Riesgo y Tratamiento de la Enfermedad Arterial Periférica: Nuevos recursos para la sobrevivencia) realizado en 1991 con una muestra de 6979 pacientes determinó una prevalencia de 29% con factores de riesgo conocidos, la claudicación intermitente estuvo presente en 5.5% de los sujetos con diagnóstico reciente y en 12.6% de los pacientes ya conocidos con esta entidad.⁴

Una clasificación clínica de la claudicación intermitente es la de Fontaine, la cual da pauta al tipo de tratamiento adecuado para cada paciente de acuerdo a la distancia en la que se presenta la claudicación siendo progresiva hasta la pérdida de tejidos.

Las opciones de tratamiento farmacológico para la claudicación intermitente son limitadas y de 1965 a 1985 fueron estudiados 33 agentes farmacológicos en 75 ensayos clínicos con resultados poco concluyentes. Recientemente el TASC II (TransAtlantic InterSociety Consensus) clasifica los medicamentos disponibles de acuerdo a la evidencia que los respalda siendo el cilostazol y el naftidrofuril los que poseen la mejor, seguidos por carnitina, pentoxifilina, agentes antitrombóticos, vasodilatadores, L-arginina, antagonistas de la 5- hidroxitriptamina, prostaglandinas y buflomedil. Actualmente están aprobados por la FDA sólo pentoxifilina y cilostazol.^{3,6}

La pentoxifilina fue el primer medicamento aprobado por la FDA en 1984 para el tratamiento de la claudicación intermitente. Aún no se comprende del todo el mecanismo por el cual reduce la sintomatología de la claudicación. Es un derivado de la metilxantina tribsustituida que produce un efecto hemorreológico dependiente de la dosis, reduciendo la viscosidad sanguínea y disminuyendo la actividad plaquetaria e hipercoagulabilidad del plasma a través de la inhibición de la fosfodiesterasa unida a membrana con incremento secundario en cAMP, inhibición de la síntesis de tromboxano y un incremento en la síntesis de prostaciclina. El efecto hemorreológico deriva de las concentraciones de adenosin trifosfato (ATP) en el eritrocito y la fosforilación de membrana del mismo, que resultan en un aumento de la "flexibilidad" eritrocitaria.^{2,6,7} La pentoxifilina suprime la producción de CCL2/MCP-1 bloqueando diversas vías de señalización en el proceso fisiopatológico de la aterosclerosis, lo cual puede tener implicaciones en el proceso de prevención, tratamiento y regresión del proceso de formación de placa aterosclerótica con implicación importante además en la proliferación de las células músculo liso.^{7,8}

La eficacia de la pentoxifilina ha sido analizada en múltiples ensayos clínicos, y desde 1978 más de 2100 artículos han sido publicados siendo más de 200 respecto a su uso específico en la claudicación intermitente. Tales como el estudio realizado por Porter y cols. Así como el Grupo de Estudio Escandinavo y el metanálisis realizado por Hood y cols en los cuales se demostró un aumento en la distancia máxima de caminata aunque sin diferencia estadísticamente significativa en los dos primeros a mediano plazo versus placebo. En el ensayo realizado por Maranhão y cols. en 2008 se aleatorizó a 60 pacientes en dos grupos, uno recibió pentoxifilina y otro cilostazol en un periodo de 20 semanas, se observó que los pacientes que recibieron el primer medicamento presentaron una disminución significativa de los niveles de proteína C reactiva, en el grupo con cilostazol aumentó significativamente HDL-colesterol, con mejoría en la prueba de hiperemia; en ambos grupos incrementó la distancia máxima de caminata.⁹

En el estudio de Bizuelo Rosas y cols. realizado en población mexicana en 2002, se observó en forma retrospectiva la eficacia de pentoxifilina en la distancia máxima de caminata en 27 pacientes, con buena tolerancia del medicamento.¹⁰

La pentoxifilina es generalmente bien tolerada, siendo náusea el efecto secundario más reportado hasta en 24% versus 10% placebo, y en menor porcentaje mareo, dispepsia y cefalea.¹¹

El cilostazol fue aprobado por la FDA en 1999 para el tratamiento de la claudicación intermitente; es un inhibidor potente y reversible de la fosfodiesterasa tipo III y tiene efecto vasodilatador, antiagregante plaquetario, inhibe la proliferación del músculo liso vascular, disminuye los niveles de triglicéridos e incrementa HDL colesterol, a través de una disminución los niveles de AMPc que resultan en una supresión de la agregación plaquetaria al restringir la producción de tromboxano A₂ y el calcio disponible en las plaquetas y en las células musculares lisas. Así mismo inhibe la producción del factor de crecimiento derivado de las plaquetas.^{7,12,13,14}

La vasodilatación no es homogénea en todos los lechos vasculares, con predominio de los vasos femorales sobre los vertebrales, mesentéricos y carotídeos.¹⁴

Uno de los estudios más importantes es el realizado por Dawson y cols. en el 2000, en el que aleatorizaron a 698 pacientes en tres grupos comparativos con cilostazol, con pentoxifilina y placebo por un periodo de 24 semanas, al final del cual el grupo con cilostazol mostró un incremento en la distancia máxima de caminata en 54% comparado con 30% en el grupo con pentoxifilina y 34% con placebo.⁷

Dos ensayos posteriores demostraron un efecto del cilostazol dosis dependiente y recientemente Regensteiner y cols. realizaron una revisión de 6 ensayos clínicos en fase III comparativos de cilostazol versus placebo en el que se observó una superioridad significativa del cilostazol en la distancia máxima de caminata así como en la distancia de caminata libre de claudicación incluyendo evaluación por

la Forma Reducida -36 de la Escala de funcionamiento Físico y el Cuestionario de Deterioro de la Deambulaci3n los cuales indicaron que el medicamento interfiere positivamente en las actividades de la vida diaria as3 como en la capacidad de realizar el ejercicio. ¹⁷

El estudio CASTLE (Cilostazol: A Study in Long – term effects/ Cilostazol: Un estudio a largo plazo de sus efectos) realizado por Hiatt y cols. en 2008 aleatoriz3 en un ensayo doble ciego a 1899 individuos a recibir cilostazol versus placebo concluyendo que el medicamento tiene buena tolerancia y que no se asocia a un incremento del riesgo de morbi mortalidad. ¹⁸

Los efectos adversos reportados, los cuales son mayores comparados con pentoxifilina, se determinaron como dosis dependientes, cefalea 28-41% versus 9-15%, diarrea 13-12% versus 4-7% mareo 13% versus 5% y palpitaciones 11-17% versus 0-1%, con contraindicaci3n en pacientes con Insuficiencia Cardiac Congestiva clase III- IV. Presenta interacciones con eritromicina y omeprazol por su relaci3n entre citocromos. ⁶

Las opciones de tratamiento m3dico descritas previamente son s3lo una peque1a parte del armamento terap3utico con el que cuenta el cirujano vascular actualmente para el manejo de la claudicaci3n intermitente, el reto actual es elegir la mejor opci3n de acuerdo a los resultados que se obtengan conforme a la pr3ctica individual, algunos de ellos son recursos relativamente costosos como la banda sin fin, una forma anteriormente aceptada como la medici3n m3s objetiva y com3nmente utilizada, sin embargo tiene ciertas limitaciones como requerir un personal capacitado para llevar a cabo el estudio y recientemente se ha observado discrepancia en la correlaci3n con la claudicaci3n en las actividades de la vida diaria y una determinaci3n objetiva de la enfermedad. ¹⁹

Una herramienta para identificar a los pacientes con claudicaci3n intermitente es el cuestionario OMS/Rose dise1ado en 1962, as3 como el cuestionario de Edimburgo de claudicaci3n, una modificaci3n realizada al instrumento de la OMS

realizada por Leng y Fowkes con la finalidad de mejorar la sensibilidad del mismo.

²⁰

Una forma cualitativa de evaluación de ésta enfermedad es a través de cuestionarios aplicados previos y posteriores al inicio del tratamiento, como el SF-36 (Short Form -36 Health Survey), EuroQoL y el WIQ (Walking Impairment Questionnaire), respaldados por una amplia variedad de ensayos clínicos que apoyan su validez clínica.

Myers y cols, demostraron una correlación estadísticamente significativa entre las mediciones de la banda sin fin y tres subcategorías del WIQ (dolor, velocidad, distancia) en una población de 48 pacientes en comparación con el cuestionario SF-36.²¹ Nicolai y cols. realizaron un estudio de validez del WIQ versus banda sin fin observando una correlación objetiva e incluso determinando una cifra en la distancia de caminata con el cambio de puntuación en el cuestionario.²² McDermont y cols. realizaron previamente el mismo comparativo incluyendo pacientes sintomáticos y asintomáticos reafirmando la validez de dicho cuestionario.²³

El cuestionario WIQ ha sido traducido al español y validado por Collins y cols en 2004 en un estudio comparativo con la versión original en 403 pacientes, obteniendo una adecuada correlación sin limitar la calidad de los resultados, lo que amplía el tipo de población en la que puede ser utilizado este tipo de medición para la claudicación intermitente.²⁴

MATERIAL Y METODOS.

El presente estudio es de tipo prospectivo, comparativo, aleatorizado, ciego. Se realizó en el servicio de Angiología y Cirugía Vascular de la UMAE Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional La Raza, en el periodo comprendido de Abril a Junio de 2011 en pacientes con diagnóstico de enfermedad arterial periférica con claudicación intermitente clasificados como Fontaine II, teniendo como objetivo comparar la respuesta a tratamiento del cilostazol versus pentoxifilina en un periodo de ocho semanas, basados en la distancia en la que el paciente presenta claudicación intermitente en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza.

Se incluyeron en el estudio pacientes del servicio de Angiología y CV portadores de Enf. Arterial periférica con claudicación intermitente Fontaine II, que acudieron a consulta externa, clase funcional NYHA I y II. Se excluyeron a los pacientes con claudicación candidatos a tratamiento quirúrgico o con cirugía de revascularización previa, claudicación de otra etiología, pacientes con enfermedad arterial periférica asintomática, o con Isquemia crítica, así como pacientes con contraindicación para iniciar el tratamiento.

Se identificó a los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y se inició tratamiento farmacológico; se aplicó el cuestionario de dificultad en la deambulación (Walking Impairment Questionnaire), validado en español.

Al ser un estudio ciego, se asignó cada paciente a uno de dos grupos por tabla de aleatorización a recibir tratamiento con Pentoxifilina 400 mg VO c/ 8 h o Cilostazol 100 mg VO c /12, dicho control estuvo a cargo de los médicos residentes de primer contacto en Consulta Externa de Angiología. Con el fin de asegurar el apego al tratamiento se solicitó a los pacientes acudieran semanalmente a la consulta externa de nuestro servicio con la tabla de concentración de datos en

forma diaria para corroborar la administración del mismo. Se citó 8 semanas posteriores al inicio del tratamiento médico con revaloración mediante el mismo instrumento, ya que en este periodo está descrito en la literatura se observa el efecto benéfico máximo respecto a distancia de claudicación de ambos medicamentos. Se registraron los efectos adversos del medicamento en caso de que se hubiesen presentado. Se consideró como fracaso al tratamiento a los pacientes que por intolerancia al medicamento tuvieron que suspenderlo.

Se recolectaron los resultados en el programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 18 y se analizaron mediante estadística descriptiva con prueba t de Student para muestras relacionadas.

RESULTADOS

El presente estudio se llevó a cabo en el periodo comprendido de Abril a Junio de 2011, de acuerdo al cálculo de la muestra inicial se requerían 30 pacientes como mínimo con la incidencia conocida de la enfermedad arterial periférica, finalmente se incluyeron 32 pacientes atendidos en la Unidad de Consulta Externa de nuestro servicio del Hospital de Especialidades La Raza aleatorizados por tabla de acuerdo al medicamento utilizado- cilostazol o pentoxifilina- a uno de dos grupos de 16 integrantes en cada uno, se aplicó el cuestionario de dificultad de la deambulaci3n en la primera visita al consultorio así como 8 semanas después de iniciado el tratamiento, teniendo control de la administraci3n del mismo con la hoja de reporte proporcionada a cada uno de los pacientes así como de los efectos adversos en caso de que se presentaran. El seguimiento se hizo en todos los casos en forma completa, así como la aplicaci3n del cuestionario, con apego de todos los pacientes al tratamiento.

La distribuci3n de casos por sexo fue de 16 hombres y 16 mujeres, específicamente en el grupo de pentoxifilina con 10 hombres y 6 mujeres, en el grupo de cilostazol 6 hombres y 10 mujeres, con edades mínima de 40 años y máxima de 79 con una media de 62.78 años, en forma homogénea en ambos grupos.

La distribuci3n en los grupos por enfermedades cr3nicas tales como Diabetes Mellitus, Hipertensi3n Arterial Sistémica, Cardiopatía y tabaquismo se presenta en la tabla siguiente con incidencia de factores de riesgo ponderados en mayor número para el grupo de pentoxifilina. En el grupo con cilostazol 43.75% diabéticos, 62.5% hipertensos, 6.25% con cardiopatía; del grupo con pentoxifilina 68.75% con Diabetes, 37.5% hipertensos, 25% con cardiopatía y 56.25% con antecedente de tabaquismo en ambos grupos.

Tabla 1. Distribución de enfermedades crónicas degenerativas por grupo.

| MEDICAMENTO | DIABETES MELLITUS | HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA | CARDIOPATÍA | TABAQUISMO |
|---------------|-------------------|---------------------------------|-------------|------------|
| CILOSTAZOL | 7 | 10 | 1 | 9 |
| PENTOXIFILINA | 11 | 6 | 4 | 9 |

Las calificaciones obtenidas en el cuestionario de dificultad para la deambulación previo y posterior a la administración del medicamento se obtuvieron con la suma total de los apartados de claudicación intermitente, diagnóstico diferencial, velocidad y distancia esperando una calificación máxima de 72 puntos y mínima de 0, se exponen a continuación las calificaciones por paciente en cada grupo.

Gráfico 1. Calificación obtenida en Cuestionario de Dificultad para Deambulación previo y posterior a tratamiento con pentoxifilina.

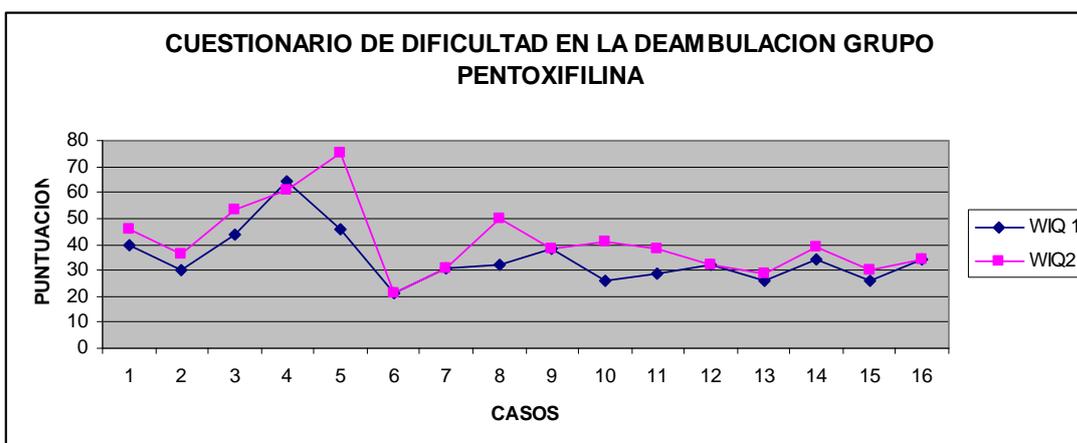


Gráfico 2. Calificación obtenida en Cuestionario de Dificultad para Deambulaci3n previo y posterior a tratamiento con cilostazol.

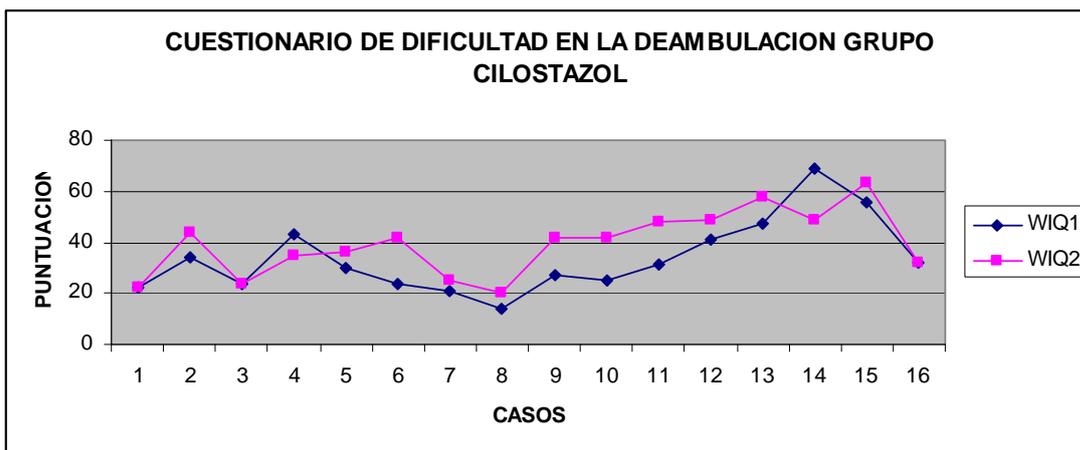


Tabla 2. Media de calificaci3n obtenida en Cuestionario de Dificultad para Deambulaci3n previo y posterior a tratamiento por grupo.

| MEDICAMENTO | | WIQ1 | WIQ2 |
|---------------|------------|--------|--------|
| CILOSTAZOL | Media | 33.75 | 39.44 |
| | N | 16 | 16 |
| | Desv. t3p. | 14.327 | 12.681 |
| PENTOXIFILINA | Media | 34.56 | 40.87 |
| | N | 16 | 16 |
| | Desv. t3p. | 10.360 | 13.535 |
| Total | Media | 34.16 | 40.16 |
| | N | 32 | 32 |
| | Desv. t3p. | 12.306 | 12.922 |

Al aplicar la prueba t de student para muestras independientes se asumieron varianzas iguales, con un valor estadístico de Levene de 0.003 con una significancia de 0.953, el valor de t de 0.310 con 30 grados de libertad, y una diferencia de medias de -1.438, el intervalo de confianza de 95% con rango inferior de -10.907 y superior de 8.032, como el valor de la diferencia de medias está dentro del rango de valores previamente mencionado, se acepta la hipótesis nula.

Los efectos adversos reportados por los pacientes se presentaron como se muestra en la tabla 3, 50% (n=8) en pacientes con cilostazol reportaron algún efecto y 31.25% (n=5) con pentoxifilina; no se presentó intolerancia al medicamento que condicionara fallo en el tratamiento en ningún caso, al revisar por porcentajes y tipo de manifestación observamos efectos gastrointestinales en 6.25% y 31.5% en grupo de cilostazol y pentoxifilina respectivamente, así como cefalea en 25%, mareo 6.25% y taquicardia en 12.5% de los pacientes del grupo de cilostazol, los cuales fueron transitorios y remitieron posterior a una semana de tratamiento, sin requerir ajuste de dosis y sin presentarse éstos últimos en el grupo de pentoxifilina.

Tabla 3. Efectos adversos por grupo.

| ADVERSOS | MEDICAMENTO | | Total |
|--------------------|-------------|---------------|-------|
| | CILOSTAZOL | PENTOXIFILINA | |
| GASTROINTESTINALES | 1 | 5 | 6 |
| CEFALEA | 4 | 0 | 4 |
| MAREO | 1 | 0 | 1 |
| NINGUNO | 8 | 11 | 19 |
| TAQUICARDIA | 2 | 0 | 2 |
| Total | 16 | 16 | 32 |

DISCUSIÓN

La enfermedad arterial periférica tiene una incidencia cada vez mayor en la población en general por lo cual el realizar el diagnóstico temprano así como el tratamiento óptimo es de suma importancia en esta patología y es por ello que el presente estudio se realizó con la finalidad de encontrar la mejor opción terapéutica a mediano plazo haciendo un comparativo de dos medicamentos ya aprobados por la FDA e indicados en el manejo médico para la claudicación intermitente: cilostazol y pentoxifilina; este ensayo fue llevado a cabo en un periodo de 8 semanas con una evaluación a través del cuestionario de dificultad en la deambulaci3n. La elecci3n de dicho periodo de tiempo se bas3 en el lapso m3nimo en que se ha descrito el efecto terap3utico del cilostazol en la literatura mundial ⁷. La poblaci3n de pacientes es similar en caracter3sticas epidemiol3gicas a la reportada en otros estudios comparativos de estos medicamentos, tales como la incidencia de enfermedades cr3nico degenerativas y factores de riesgo para aterosclerosis as3 como la edad, sin embargo la diferencia la encontramos en el tipo de poblaci3n espec3fica en este estudio, ya que es el primer ensayo que se realiza en nuestro pa3s y espec3ficamente en el la UMAE Centro M3dico Nacional la Raza.

Se obtuvo un apego al tratamiento en todos los casos en ambos grupos, sin p3rdidas en el seguimiento. Llama la atenci3n la distribuci3n por sexo en nuestro grupo, siendo en igual n3mero tanto hombres como mujeres, ya que lo reportado en la literatura es una incidencia mayor en el sexo masculino como factor de riesgo en la enfermedad arterial perif3rica. La media de edad obtenida fue de 62.78 a3os, con un rango amplio de edades desde los 40 hasta los 79 a3os lo cual nos refuerza la conducta de detecci3n temprana de este tipo de enfermedad en poblaci3n con factores de riesgo, haciendo 3nfasis en este estudio de los mismos los cuales se encontraron con una prevalencia alta en ambos grupos tales como

Diabetes Mellitus 43.75% y 62.5% para el grupo de cilostazol y pentoxifilina respectivamente, así como Hipertensión Arterial Sistémica 62.5% y 37.5%, Cardiopatía en 6.25% y 56.5%, así como tabaquismo en 56.5% en ambos grupos por igual sin embargo podemos observar una diferencia marcada y significativa en la presentación de enfermedades crónico degenerativas entre los grupos, sobretudo en la Cardiopatía; no obstante consideramos este contraste no define el resultado obtenido en el tratamiento entre los grupos, ya que no se trata específicamente de Cardiopatía isquémica en todos los casos además se tiene el límite de indicación del cilostazol en pacientes con clase funcional NYHA I y II.

El cuestionario de Dificultad en la Deambulaci3n est3 validado en el idioma espa3ol y es una herramienta 3til y sencilla para el paciente que est3 siendo estudiado por claudicaci3n intermitente, ya que con 3ste se puede realizar en una forma r3pida y objetiva una determinaci3n de la severidad de la enfermedad as3 como el seguimiento para determinar la mejor3a o no con el manejo establecido, en nuestro estudio se aplic3 el cuestionario en todos los casos al inicio y 8 semanas posterior al mismo. Las puntuaciones obtenidas se obtuvieron al sumar en su totalidad los tres apartados de los cuales se compone el mismo, es decir la distancia a la cual se presenta la sintomatolog3a, la velocidad y otros s3ntomas con la finalidad de realizar diagn3stico diferencial, la puntuaci3n esperada pod3a estar en un rango comprendido de 0 a 72 puntos, la diferencia en puntuaci3n obtenida al inicio y t3rmino del estudio ser3a la pauta para determinar la mejor3a del paciente con el tratamiento en cada grupo. Se capturaron las calificaciones por paciente en ambos momentos al aplicar el cuestionario y se obtuvo en conjunto por grupo una media de calificaci3n de 33.75 y de 39.44 al inicio y 8 semanas posterior al tratamiento, con una diferencia de 5.69 puntos. En el grupo aleatorizado a pentoxifilina se obtuvo una calificaci3n media inicial de 34.56 puntos y final de 40.87, con una diferencia de 6.31 puntos. Nuevamente hacemos 3nfasis que la diferencia la marca la diferencia en la puntuaci3n obtenida al inicio y t3rmino del

estudio con lo cual se podría deducir que la pentoxifilina tuvo una respuesta más favorable que el cilostazol, sin embargo al aplicar la prueba de t de student para muestras relacionadas se encontró que no hay una diferencia significativa entre grupos. Cabe mencionar que si observamos las desviaciones típicas por grupo de medicamento se obtiene que de una diferencia en la desviación mayor para el grupo de pacientes con cilostazol en el primer cuestionario respecto al de pentoxifilina (14.327 cilostazol vs 10.360 pentoxifilina) el grupo de cilostazol obtiene resultados más homogéneos con la segunda aplicación del cuestionario (12.681 cilostazol vs 13.535 pentoxifilina).

Se documentaron en 50% de los pacientes manifestaciones secundarias a cilostazol y 31.25% con pentoxifilina, principalmente cefalea en 25% con cilostazol y gastrointestinales en 31.5% con pentoxifilina, ambas en forma transitoria y sin condicionar abandono del tratamiento. No se presentaron casos de intolerancia la mismo en ninguno de los grupos.

El estudio realizado por Dawson y cols. en el año 2000 fue la primera comparación directa del cilostazol y la pentoxifilina contra placebo en 698 pacientes en las mismas dosis que nuestro estudio, con seguimiento y corte a las 24 semanas, y con un promedio de edad de 66 años, 76% hombres, 30% diabéticos, hipertensos 70% con claudicación Fontaine II a y b, se basaron en mediciones con banda sin fin y cuestionarios SF-36 y de dificultad para la Deambulaci3n, teniendo como resultado una diferencia significativa en la distancia m3xima de caminata en los pacientes del grupo de cilostazol, marcando dicha diferencia desde la semana 4, con equivalencia en resultados de pentoxifilina contra placebo; nosotros llevamos a cabo el registro de igual forma con dicho cuestionario, con medias de puntuaci3n al aplicarlo por segunda vez sin diferencia significativa entre grupos, De acuerdo al cuestionario SF-36 en la serie de Dawson y cols. 51% de los pacientes se

calificaron con un desempeño favorable en las actividades de la vida diaria mayor en el grupo con cilostazol respecto a placebo o pentoxifilina, sin embargo al observar el puntaje en el cuestionario de dificultad en la Deambulaci3n no se obtuvieron resultados estadisticamente significativos, lo cual es similar a nuestros resultados. El instrumento de medici3n que elegimos en el presente estudio est1 avalado por diversos ensayos comparativos realizados previamente presentados en la introducci3n de este trabajo en donde se observa una correlaci3n objetiva de la puntuaci3n obtenida equivalente a la distancia de claudicaci3n por paciente.

Los efectos adversos reportados por Dawson y cols. de 15.8% en el grupo de cilostazol y 18.5% pentoxifilina fueron cefalea y diarrea.

En el metan1lisis llevado a cabo por Thompson y cols. en 2002 se incluyeron 8 estudios comparativos de cilostazol contra pentoxifilina y/ o placebo, especificando que al menos en 6 ensayos la evaluaci3n incluy3 el cuestionario de dificultad en la deambulaci3n en un periodo variable de 12, 16 y 24 semanas de seguimiento a dosis de 50mg o 100 mg dos veces al d1a, reportando una claudicaci3n menor as1 como un aumento en la velocidad de la caminata, con una diferencia de 6.6 puntos mayor al final del tratamiento. Consideramos que la diferencia en la puntuaci3n del cuestionario de dificultad en la deambulaci3n de estos estudios respecto al nuestro son debidos principalmente al tiempo en el que se aplicaron (8 semanas en nuestro caso, m1s de 12 semanas en las otras series) con un factor implicado probablemente de tipo poblacional ya en que nuestro medio no hab1a sido llevado a cabo un ensayo de tales caracter1sticas, sin embargo como limitante de nuestro estudio tenemos el n1mero de casos estudiados.¹⁵

CONCLUSIONES

El presente estudio no demostró una superioridad en el tratamiento de la claudicación intermitente del cilostazol comparado con pentoxifilina en un seguimiento a 8 semanas en pacientes estadio Fontaine II basados en la puntuación del cuestionario de dificultad para la deambulación previo y posterior al tratamiento en pacientes de nuestro Hospital.

Por lo anterior, sugerimos que el seguimiento de los pacientes con enfermedad arterial periférica en estadio Fontaine II debe ser llevado a cabo en un plazo mayor al presentado en este estudio apoyados idealmente en múltiples instrumentos de medición para determinar la eficacia del mismo en cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ashwinkumar V. et al. Intermittent claudication: An overview. *Atherosclerosis* 187 (2006) 221–237
2. Schmieder F. Comerota A. Intermittent Claudication: Magnitude of the Problem, Patient Evaluation, and Therapeutic Strategies. *Am J Cardiol* 2001;87(suppl):3D–13D
3. TASC working group. Management of peripheral arterial disease (PAD). *J Vasc Surg.* 2006;1(suppl):S1-S134.
4. Ouriel K, Green RM., Cirugía Vascul ar de Rutherford RB. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006.
5. Comerota A. Endovascular and Surgical Revascularization for Patients with Intermittent Claudication. *Am J Cardiol* 2001;87(suppl):34D–43D
6. Beebe H. Intermittent Claudication: Effective Medical Management of a Common Circulatory Problem *Am J Cardiol* 2001;87(suppl):14D–18D
7. Dawson D. Comparative Effects of Cilostazol and Other Therapies for Intermittent Claudication. *Am J Cardiol* 2001;87(suppl):19D–27D
8. Frangos S. et. al. Vascular Drugs in the New Millennium *J Am Coll Surg* July 2000 Vol. 191, No. 1.

9. Maranhao R. et. al. Effects of Cilostazol and Pentoxifylline on Forearm Reactive Hyperemia Response, Lipid Profile, Oxidative Stress, and Inflammatory Markers in Patients With Intermittent Claudication. *Angiology* Vol. 59, No. 5, October/November 2008. 549-558
10. Bizueto RH. et. al. Pentoxifilina en pacientes con insuficiencia arterial crónica y claudicación intermitente estadios IIa y IIb de la claisificación de Fontaine. *Rev Mex Angiol* 2002; 30 (4): 115-119.
11. Tjon J. et. al. Treatment of intermittent claudication with pentoxifylline and cilostazol. *American Journal of Health-System Pharmacy*. Vol 58(6), 15 March 2001, pp 485-496.
12. Pratt C. Analysis of the Cilostazol Safety Database. *Am J Cardiol* 2001;87(suppl):28D–33D
13. O'Donnell M. et.al. The vascular and biochemical effects of cilostazol in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2009;49:1226-34.
14. Hiatt W. The US experience with cilostazol in treating intermittent claudication. *Atherosclerosis Supplements* 6 (2006) 21–31
15. Thompson. 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.
16. Momsen A. et al. Drug Therapy for Improving Walking Distance in Intermittent Claudication: A Systematic Review and Meta-analysis of Robust Randomised Controlled Studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg* (2009) 38, 463e474

17. Regensteiner JG, Ware JE Jr, McCarthy WJ, Zhang P, Forbes WP, Heckman J, et al. Effect of cilostazol on treadmill walking, community based walking ability, and health-related quality of life in patients with intermittent claudication due to peripheral arterial disease: meta-analysis of six randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1939-46.
18. Hiatt W. et. al. 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.
19. McDaniel M. et. al. Extended outcome assessment in the care of vascular diseases: Revising the paradigm for the 21st century. *J Vasc Surg* 2000,32:1239-50.
20. Leng GC, Fowkes FG. The Edinburgh Claudication Questionnaire: an improved version of the WHO/Rose Questionnaire for use in epidemiological surveys. *J Clin Epidemiol.* 1992
21. Myers. S. et.at. Claudication distances and the Walking Impairment Questionnaire best describe the ambulatory limitations in patients with symptomatic peripheral arterial disease *J Vasc Surg* 2008;47:550-5.
22. Nicolai S. et.al. The walking impairment questionnaire: An effective tool to assess the effect of treatment in patients with intermittent claudication, *J Vasc Surg* 2009;50:89-94.

23. McDermott M. et.al. Measurement of walking endurance and walking velocity with questionnaire:Validation of the walking impairment questionnaire in men and women with peripheral arterial disease J Vasc Surg 1998;28:1072-81

24. Collins T. et.al. A Spanish translation of the Walking Impairment Questionnaire was validated for patients with peripheral arterial disease. Journal of Clinical Epidemiology. 2004; 57: 1305–1315.

Anexo 3

CUESTIONARIO DE DIFICULTAD EN LA CAMINATA

NOMBRE:

EDAD:

¿En esta última semana al caminar ha sentido dolor, molestia o calambre en muslo o pantorrilla?

CLAUDICACION INTERMITENTE

GRADO DE DIFICULTAD

| | Ninguna | Leve | Moderada | Importante | Severa |
|------------------|---------|------|----------|------------|--------|
| Pierna derecha | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| Pierna izquierda | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| Ambas piernas | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

GRADO DE DIFICULTAD

| | Ninguna | Leve | Moderada | Importante | Severa |
|---|---------|------|----------|------------|--------|
| 1. Dolor, rigidez, punzadas en rodillas, caderas o tobillos | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| 2. Debilidad en una o ambas piernas | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| 3. Dolor o incomodidad en el pecho | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| 4. Palpitaciones | | | | | |
| 5. Falta de aire | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| 6. ¿Otros síntomas? Escribalo | | | | | |

¿En esta última semana que tan difícil es caminar en plano sin detenerse de acuerdo a las siguientes distancias?

| DISTANCIA | GRADO DE DIFICULTAD | | | | |
|----------------------------------|---------------------|------|----------|------------|-------------|
| | Ninguna | Leve | Moderada | Importante | Incapacidad |
| Caminar dentro de su casa | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| Caminar 15 metros | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| Caminar 45 metros (media cuadra) | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| Caminar 90 metros (una cuadra) | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| Caminar 180 metros (2 cuerdas) | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| Caminar 270 metros (3 cuerdas) | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| Caminar 450 metros (5 cuerdas) | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |

¿En esta última semana que tan rápido ha logrado caminar una cuadra en plano sin detenerse?

| VELOCIDAD | GRADO DE DIFICULTAD | | | | |
|-------------------------------|---------------------|------|----------|------------|-------------|
| | Ningún síntoma | Leve | Moderado | Importante | Incapacidad |
| Una cuadra lentamente | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| Una cuadra a velocidad normal | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| Una cuadra rápidamente | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| Una cuadra trotando | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |

