

## EFECTO DEL CILOSTAZOL EN LA ENFERMEDAD DEL NODO SINUSAL

SEBASTIÁN V. VILLECCO, MARÍA LAURA ESTRELLA, LEANDRO BONO,  
EDGAR ANTEZANA CHÁVEZ, JUAN A. GAGLIARDI, JORGE SZARFER

*Hospital de Agudos Dr. Cosme Argerich, Buenos Aires, Argentina*

**Resumen** Se presenta el caso de una paciente de 60 años con enfermedad del nodo sinusal (ENS), sintomática con mareos y ángor, con electrocardiograma que evidenciaba episodios de pausas sinusales con escapes nodales. Durante la internación, a la espera de colocación de marcapaso definitivo, se indicó cilostazol (100 mg cada 12 h vía oral), observando a las 48 horas del inicio un incremento en la frecuencia cardíaca y la desaparición de las pausas sinusales en Holter de 24 horas. Nuestro objetivo ha sido demostrar que el cilostazol puede ser útil en pacientes con ENS, aunque es necesario evaluar los efectos cronotrópicos a largo plazo de este tratamiento.

**Palabras clave:** cilostazol, enfermedad del nodo sinusal, síncope

**Abstract** *Cilostazol and sick sinus syndrome.* Here we present the case of a 60-year-old patient with sinus node disease (NSS), symptomatic with dizziness and angor. The electrocardiogram showed episodes of sinus pauses with nodal escapes. During hospitalization, pending the placement of a definitive pacemaker, cilostazol (100 mg every 12 hours orally) was indicated, observing an increase in heart rate 48 hours after starting the medication, and the disappearance of sinus pauses in the 24 hours Holter. Our objective has been to show that cilostazol can be useful in patients with SNN, although long-term chronotropic effects of this treatment has yet to be evaluated.

**Key words:** cilostazol, sinus node disease, syncope

Las bradiarritmias son de observación clínica frecuente y comprenden diversos trastornos del ritmo, como la enfermedad del nodo sinusal (ENS) y las alteraciones de la conducción aurículo ventricular (A-V). El implante de marcapasos definitivo (MCP) es el tratamiento indicado en la mayoría de ellos. El cilostazol, (6-[4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il) butoxil]-3,4-dihidro-2(1H) quinolinona) es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 3 (IPDE3) que se utiliza en el tratamiento de la claudicación intermitente<sup>1,2</sup>. Asimismo, suprime la corriente transitoria de salida de potasio (I<sub>to</sub>) y aumenta la corriente de entrada de calcio (I<sub>ca</sub>), manteniendo así el domo de la fase 2 del potencial de acción de las fibras miocárdicas, disminuyendo la dispersión transmural de la repolarización. Esto podría prevenir episodios de fibrilación ventricular en el síndrome de Brugada. Por otra parte, la elevación de los niveles de calcio intracelular, producen un aumento del

AMPc, generado un aumento modesto de la frecuencia cardíaca, efecto que podría ser beneficioso en aquellos sujetos con bradicardia sinusal sintomática y ENS<sup>3</sup>.

Este caso se trata de una mujer de 60 años de edad, con episodios de síncope y angina de pecho secundarios a ENS, en la cual se observó una respuesta favorable al cilostazol.

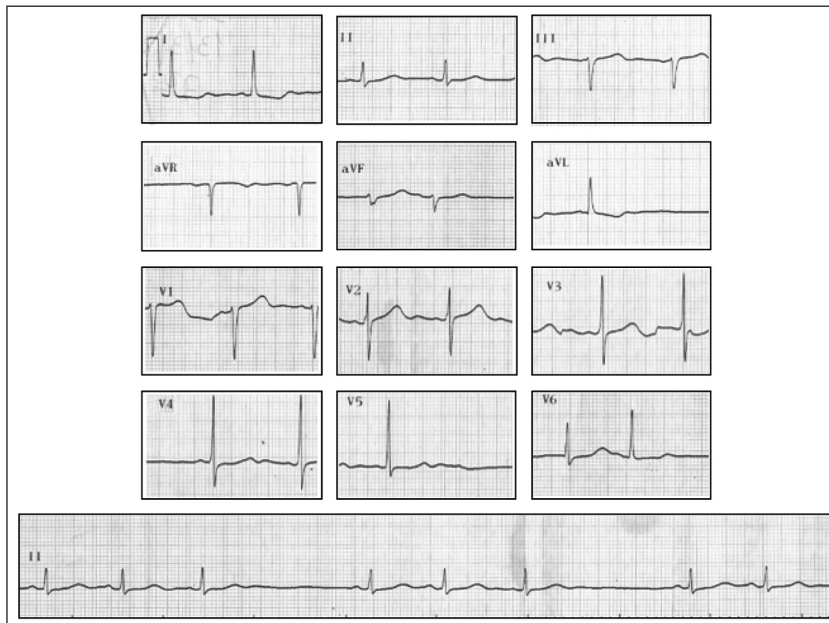
### Caso clínico

Mujer de 60 años, internada por dolor precordial, mareos y episodios sincopales de seis meses de evolución. En el electrocardiograma y telemetría se observaban episodios de pausas sinusales reiterativas acompañadas de mareos (Fig. 1). Se le realizó cinecoronariografía que descartó enfermedad ateromatosa coronaria.

El ECG de Holter de 24 horas mostró 36 pausas sinusales superiores a los 3000 ms, una frecuencia cardíaca media (FC<sub>m</sub>) de 50 lpm y un total de 66 306 latidos en 24 horas (Figs. 2A y 2B).

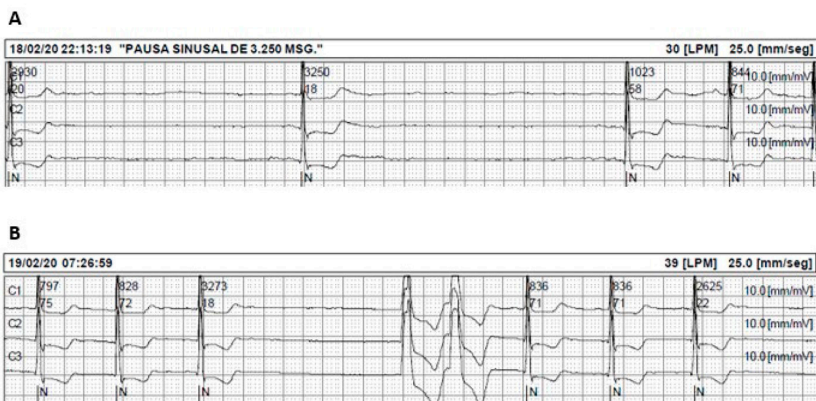
Durante la espera de la colocación del MCP, ante los reiterados episodios de mareos y pre-síncope, se indicó cilostazol 100 mg cada 12 h vía oral, con mejoría sintomática y desaparición de la bradiarritmia en Holter de 24 horas (FC<sub>m</sub>: 73 lpm, 95 846 latidos totales en 24 horas y ausencia de pausas superiores a los 3000 ms) realizado a las 48 h de iniciado el tratamiento. Finalmente se implantó MCP bicameral y se otorgó el alta.

Fig. 1.– Electrocardiograma basal



Se observa pausas sinusales, en derivaciones aVL, V5 y DII

Fig. 2.– Holter de 24 horas sin cilostazol



A: Se observan dos pausas sinusales de 2930 y 3250 mseg, entre las cuales se interpone un latido sinusal. B: Pausa sinusal de 3273 mseg. Al final de la misma se observa una dupla ventricular (latidos de escape)

## Discusión

El tratamiento de la ENS sintomática consiste en el implante de MCP. Si bien se ha establecido la eficacia clínica y la seguridad de este dispositivo, algunos pacientes aún temen al implante del mismo y tratan de evitarlo. Por otro lado, el implante se encuentra contraindicado en ciertos casos, ya sea por riesgo de sangrado o por fragilidad clínica y por eso una alternativa farmacológica podría ser de gran utilidad.

Asimismo, disminuir el costo del tratamiento de las enfermedades cardiovasculares es un objetivo económico global y reducir los tiempos de hospitalización en estos pacientes podría contribuir al mismo<sup>4</sup>.

La ENS es en EE.UU. y Europa la indicación más frecuente de implante de MCP, con tasas del 40% al 55%<sup>5</sup>. Los ensayos *in vivo* en animales de experimentación, demostraron que la amrinona, otro inhibidor de la fosfodiesterasa, aumenta la respuesta ventricular en el aleteo auricular, sugiriendo que la misma facilita la

conducción A-V<sup>6</sup>. Por otra parte, la amrinona disminuye el período refractario efectivo de la aurícula derecha y el período refractario funcional del nódulo A-V<sup>7,8</sup>, además de una tendencia hacia un menor tiempo de recuperación corregido del nodo sinusal. Al igual que con los IPDE3, el cilostazol puede disminuir el período refractario auricular y del nodo A-V. Estos efectos han sido observados con la teofilina, otro IPDE3<sup>9</sup>.

El aumento de la frecuencia cardíaca producida por el cilostazol ha sido demostrado en ENS, FA con respuesta ventricular lenta, y en el bloqueo A-V tipo Mobitz I (Wenckebach).

Un estudio retrospectivo de 192 casos con ENS demostró una disminución significativa en la necesidad de implante de MCP de 20% con cilostazol vs. 56% del grupo control<sup>10</sup>.

En este caso observamos un incremento del 31% del número de latidos totales en 24 horas (de 66 306 a 95 846 latidos/día), sin pausas sinusales con desaparición de la sintomatología.

Debido a que el implante de MCP se indica únicamente cuando se demuestra una relación causal entre la bradicardia y los síntomas, y que las arritmias asociadas a la ENS rara vez producen muerte súbita, el cilostazol podría ser una alternativa eficaz y económica para el tratamiento inicial de estos pacientes. Casos como el presentado, permiten sugerir el desarrollo de ensayos prospectivos para determinar la seguridad de este tratamiento.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Okuda Y, Kimura Y, Yamashita K. Cilostazol. *Cardiovasc Drug Rev* 1993; 11: 451-65.
2. Moriya J, Takahashi T, Nomura Y, et al. Chronotropic effect of the antithrombotic agent cilostazol in a patient with sick sinus syndrome and syncope. *J Int Med Res* 2004; 32:549-51.
3. Kanlop N, Chattipakorn S, Chattipakorn N. Effects of cilostazol in the heart. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2011; 12:88-95.
4. Saito D, Matsubara K, Yamanari H, et al. Effects of oral theophylline on sick sinus syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:1199-1204.
5. Feruglio GA, Rickards AF, Steinbach K, Feldman S, Parsonnet V. Cardiac pacing in the world. A survey of the state of the art in 1986. *Pace* 1987; 10: 768.
6. Pivonka RW, Healey JF, Canniff PC, Farah AE. Electrophysiological actions of amrinone in dogs with cardiac lesions. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983; 5:1052-7.
7. Naccarelli GV, Gray EL, Dougherty AH, Hanna JE, Goldstein RA. Amrinone: acute electrophysiologic and hemodynamic effects in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1984; 54:600-4.
8. Naccarelli GV, Goldstein RA. Electrophysiology of phosphodiesterase inhibitors. *Am J Cardiol* 1989; 63:35-40A.
9. Alboni P, Ratto B, Cappato R, Rossi P, Gatto E, Antonioli GE. Clinical effects of oral theophylline in sick sinus syndrome. *Am Heart J* 1991; 122:1361-7.
10. Sonoura T, Kodera S, Shakya S, Kanda J. Efficacy of cilostazol for sick sinus syndrome to avoid permanent pacemaker implantation: A retrospective case-control study. *J Cardiol* 2019; 74:328-32.