

Efecto del cilostazol en la maduración de fistulas arteriovenosas en pacientes con enfermedad renal crónica

Effect of cilostazol on the maturation of arteriovenous fistulas in patients with chronic kidney disease

Carlos J. Bernal-González¹ , Jaime G. López-Taylor¹, Claudia E. Mojica-Rodríguez¹, Ma. Fernanda Sánchez-Gutiérrez² , César U. Cervantes-Domínguez², Hilda P. Ledezma-Verdeja² y Tonatiuh González-Heredia^{2*} 

¹Departamento de Cirugía de Tórax y Cardiovascular, O.P.D, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde; ²Departamento de Ciencias Biomédicas, Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Tonalá, Guadalajara, Jal., México

Resumen

Antecedentes: El cilostazol tiene efectos sobre el endotelio vascular que podrían favorecer la maduración de la fistula arteriovenosa al inhibir la agregación plaquetaria, producir vasodilatación y reducir la proliferación vascular. **Objetivo:** Evaluar la relación entre el uso de cilostazol y la maduración de fistulas arteriovenosas. **Método:** Estudio de cohorte retrospectivo con 62 pacientes sometidos a confección de fistula arteriovenosa para hemodiálisis. Se formaron dos grupos: 30 pacientes que recibieron cilostazol y 32 que no lo recibieron. La maduración se consideró exitosa según criterios ultrasonográficos. **Resultados:** En el grupo con cilostazol, el 86.6% ($n = 26$) logró una maduración exitosa, frente al 78.1% ($n = 25$) del grupo sin el fármaco. El riesgo relativo [(RR) de 1.109 (86.7 vs. 78.1%; IC95%: 0.289-4.260; $p = 0.584$], sin diferencia estadísticamente significativa. **Conclusión:** En nuestro estudio, el cilostazol no mostró un efecto significativo en la maduración de fistulas arteriovenosas y no hubo evidencia suficiente para recomendar o descartar su uso como coadyuvante en este proceso.

Palabras clave: Enfermedad renal crónica. Fistula arteriovenosa. Cilostazol.

Abstract

Background: Cilostazol has effects on the vascular endothelium that could promote arteriovenous fistula maturation by inhibiting platelet aggregation, inducing vasodilation, and reducing vascular proliferation. **Objective:** To evaluate the relationship between cilostazol use and arteriovenous fistula maturation. **Method:** A retrospective cohort study involving 62 patients who underwent native arteriovenous fistula creation for hemodialysis. Two groups were formed: 30 patients who received cilostazol and 32 who did not. Maturation was considered successful based on ultrasonographic criteria. **Results:** In the cilostazol group, 86.6% ($n = 26$) achieved successful maturation, compared to 78.1% ($n = 25$) in the non-cilostazol group. The relative risk [(RR) was 1.109 (86.7 vs. 78.1%; 95% CI: 0.289-4.260; $p = 0.584$), showing no statistically significant difference. **Conclusion:** In our study, cilostazol did not demonstrate a significant effect on arteriovenous fistula maturation, and there was insufficient evidence to recommend or rule out its use as an adjuvant in this process.

Keywords: Chronic kidney disease. Arteriovenous fistula. Cilostazol.

***Correspondencia:**

Tonatiuh González-Heredia

E-mail: drtonatiuhgh@live.com.mx

0377-4740/© 2025 Sociedad Mexicana de Angiología y Cirugía Vascular y Endovascular, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 31-12-2024

Fecha de aceptación: 06-02-2025

DOI: 10.24875/RMA.24000069

Disponible en internet: 01-04-2025

Rev Mex Angiol. 2025;53(1):16-20

www.RMAngiologia.com

Introducción

En el mundo, más de 800 millones de personas viven con enfermedad renal crónica. Con una prevalencia estimada de hasta el 10%, se reconoce como uno de los problemas de salud pública de mayor relevancia. En México, la enfermedad renal se sitúa entre las principales causas de morbilidad y mortalidad; en el primer semestre de 2023 se identificó como la décima causa de muerte en el país^{1,2}.

En los estadios más avanzados de esta enfermedad, cuando el trasplante renal (que se considera el tratamiento de elección) no está disponible por cualquier motivo, se destacan dos modalidades de terapia de sustitución renal: diálisis peritoneal y hemodiálisis. La fístula arteriovenosa nativa se considera el acceso de elección en ciertos pacientes bajo programas de hemodiálisis, según las diferentes guías de práctica clínica, como lo destaca la propuesta *Fistula First*, la cual se destaca claramente en las guías KDOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*). Se considera un tipo de acceso seguro, con tasas de complicaciones más bajas en comparación con los catéteres, dentro de las que destacan en relevancia la infección del acceso y la más preocupante a largo plazo, la estenosis de venas centrales. No obstante, la fístula arteriovenosa puede presentar complicaciones, como trombosis (principal complicación), falta de éxito de maduración, síndrome de robo y repercusiones hemodinámicas, como sobrecarga^{3,4}.

El proceso de maduración se refiere a la arterialización de la vena, con el objetivo de lograr una pared de mayor grosor, un diámetro adecuado, un flujo óptimo y la endotelización de esta, que proporcionen las características necesarias para llevar a cabo una sesión de hemodiálisis efectiva de manera consistente, utilizando dos agujas durante más de dos tercios de las sesiones de diálisis en un periodo de 4 semanas consecutivas. El tiempo mínimo de maduración de una fístula arteriovenosa es de 6 a 8 semanas en el caso de las nativas, y de 2 semanas en el caso de una fístula protésica^{3,4}.

La tasa de éxito registrada varía en cada centro. Por ejemplo, en el Huntington Memorial Hospital de California se reportó una tasa de maduración del 72% de las fístulas autólogas. Mientras tanto, el Colegio de Medicina de la Universidad de Florida documentó una tasa de éxito de las fístulas arteriovenosas nativas de hasta el 28% a los 3 meses, el 67% a los 6 meses y el 76% a los 12 meses. Por su parte, el Departamento de Cirugía del Hospital de Medicina Vajira identificó una tasa de maduración exitosa del 74.7% en

pacientes sin antecedentes de catéteres, mientras que en pacientes con antecedentes de catéter no tunelizado y catéter tunelizado, la tasa fue del 65.2 y 54.7%, respectivamente ($p < 0.05$)⁵⁻⁷.

Se han descrito distintos procesos biológicos y mecánicos involucrados en la maduración de la fístula arteriovenosa, entre los cuales destaca la hiperplasia de la túnica íntima, mediada por una remodelación inadecuada del tejido. Algunos autores han postulado que el uso de fármacos como el cilostazol podría favorecer el proceso de maduración. La enzima fosfodesterasa III degrada el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) en el espacio intracelular, por lo que al inhibir su función se aumenta la biodisponibilidad de AMPc. Adicionalmente, se ha descrito que su uso puede beneficiar la reparación del tejido endotelial, aumentando la producción de óxido nítrico, promoviendo la vasodilatación, la antiagregación plaquetaria y reduciendo la proliferación de células musculares lisas, así como la adhesión de leucocitos al endotelio^{4,8,9}.

En la práctica clínica, el cilostazol se ha utilizado ampliamente en pacientes con enfermedad arterial periférica y síntomas de claudicación. Además, los resultados prometedores obtenidos en investigaciones recientes han llevado a su uso en la reducción de la reestenosis tras intervenciones endovasculares coronarias y periféricas, así como en la prevención secundaria del accidente cerebrovascular⁹. Estos efectos sugieren que el cilostazol podría ser un recurso valioso y potencialmente beneficioso para reducir el fracaso de la maduración de las fístulas arteriovenosas.

El presente trabajo tiene como objetivo evaluar la relación entre el uso de cilostazol y el éxito de la maduración de fístulas arteriovenosas en pacientes con enfermedad renal crónica.

Método

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, en un solo centro, en el Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, en el que se incluyeron 62 pacientes que cumplieron con el protocolo quirúrgico, en el cual se abarcó un ultrasonido prequirúrgico para evaluación de características anatómicas como diámetros adecuados, y características hemodinámicas como velocidades mínimas, entre otras que la misma técnica requiere, y posteriormente se llevó a cabo con éxito la confeción de fístula arteriovenosa nativa para hemodiálisis durante el periodo del 1 de enero de 2023 al 31 de diciembre de 2023. Con base en los expedientes clínicos, se formaron dos grupos: el primero estuvo

compuesto por 32 pacientes que recibieron cilostazol después de la confección de la fistula arteriovenosa como indicación por su médico especialista, mientras que el grupo control fue conformado por 30 pacientes en los cuales no fue indicado el fármaco. Se excluyeron todos los pacientes con sospecha clínica y evidencia radiológica de estenosis central, pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca con fracción de eyeción del ventrículo izquierdo < 30%, pacientes con procesos malignos y pacientes menores de 15 años. Se definió como maduración exitosa aquellas fistulas que alcanzaran los siguientes parámetros ultrasonográficos: flujo igual o mayor a 600 ml/min, profundidad a la piel menor de 6 milímetros y diámetro mínimo de 6 milímetros. La muestra fue seleccionada a conveniencia siguiendo los criterios de inclusión.

Se demostró el comportamiento de la distribución de los datos mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov para análisis univariante. Se describieron las variables cuantitativas mediante media y desviación estándar, y las variables cualitativas con frecuencia y porcentaje. Para las variables cualitativas se utilizó la prueba de chi cuadrada (χ^2 , prueba exacta de Fisher). Se realizó la prueba U de Mann-Whitney para la evaluación de datos no paramétricos. La significancia estadística se consideró con un valor de $p < 0.05$. Todo el análisis estadístico se llevó a cabo en el paquete estadístico SPSS 2019, versión 26.0.0.0¹⁰.

La investigación fue aprobada por el Comité de Investigación y Bioética del Hospital en noviembre de 2023. Las actividades se realizaron con apego a las disposiciones legales del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud y se respetaron las recomendaciones establecidas en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

Resultados

El estudio incluyó 62 pacientes, de los cuales el 62.9% (n = 39) eran hombres y el 37.1% (n = 23) mujeres (Tabla 1). El paciente más joven tenía 18 años y el mayor 71 años, con una media de edad de 42.5 años (desviación estándar [DE]: 14.6). En el grupo 1 se incluyeron 30 pacientes que comenzaron a tomar cilostazol durante las primeras 72 horas posteriores a la confección de la fistula arteriovenosa. El grupo control estuvo conformado por 32 pacientes sometidos al mismo procedimiento quirúrgico y que no recibieron el fármaco.

En la población estudiada, la comorbilidad reportada con mayor frecuencia fue la hipertensión arterial

sistémica, presente en el 90.3% de los pacientes, seguida por diabetes mellitus en el 29% de los participantes. Así mismo, el 14.5% de la población presentaba otras comorbilidades, entre las que se incluyen mielomeningocele, osteoporosis, tuberculosis, EPOC, arritmias cardiacas, hipotiroidismo y complicaciones de enfermedades crónico-degenerativas. Las localizaciones más frecuentes para la realización de la fistula fueron braquiocefálica, transposición de basílica y radiocefálica, con un 72.5, 16.1 y 6.5%, respectivamente (Tabla 1).

En cuanto a complicaciones de la fistula, se documentó hipoperfusión distal grado I en el 4.8% de los pacientes, grado II en el 9.7% y grado III en el 1.6%. Además, se reportaron eventos de trombosis en el 8.1% de los pacientes. Con respecto a los efectos adversos asociados al fármaco, solo el 6.5% de los pacientes los presentó; se reportaron cefalea y diarrea.

La maduración exitosa, de manera general, fue alcanzada por el 82.2% (n = 51) de los pacientes. En el análisis por grupo, se observó maduración exitosa en el 86.6% (n = 26) de los individuos que consumieron cilostazol, mientras que en el segundo grupo solo se registró en el 78.1% (n = 25). Se reportó falla en la maduración en 4 y 7 pacientes, respectivamente. Por medio de la prueba estadística χ^2 se evaluó la relación del uso de cilostazol con la maduración de la fistula, obteniéndose un riesgo relativo (RR): 1.109 (86.6 vs. 78.1%; RR: 1.917; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.88-1.397%; χ^2 : 0.774; p = 0.379). No se encontró diferencia estadísticamente significativa (Tablas 2 y 3).

Se evaluó la relación entre la maduración de la fistula y la presencia de diabetes (χ^2 : 0.349; p = 0.555), hipertensión arterial (χ^2 : 0.005; p = 0.942), tabaquismo (χ^2 : 0.049; p = 0.484) y otros comórbidos (χ^2 : 1.75; p = 0.185). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ningún caso.

De los 26 pacientes que usaron el fármaco y lograron la maduración, el tiempo promedio de maduración fue de 79.69 días (mediana de 84 días; DE: 31), mientras que en el grupo control, la maduración de la fistula se alcanzó en un tiempo promedio de 80.64 días (mediana de 84 días; DE: 22.96). De manera global, para ambos grupos, el tiempo medio para la maduración fue de 80.15 días (mediana de 84 días). Se comprobó la distribución de los datos con la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, encontrándose una distribución no paramétrica, por lo que se analizó con la prueba U de Mann-Whitney, obteniendo un resultado no significativo (z : -0.474; p = 0.636).

Tabla 1. Características sociodemográficas

	Conteo	%
Sexo		
Hombre	39	62.9%
Mujer	23	37.1%
Uso de cilostazol		
Sí	30	48.4%
No	32	51.6%
DM		
No	44	71%
Sí	18	29%
HAS		
No	6	9.7%
Sí	56	90.3%
Otros comórbidos		
No	53	85.5%
Sí	9	14.5%
Tabaco		
No	52	83.9%
Sí	10	16.1%
Antiagregantes		
No	52	83.9%
Sí	10	16.1%
Maduración		
No	11	17.7%
Sí	51	82.3%
Complicaciones de la fistula		
Ninguna	43	69.4%
Hipoperfusión distal I	3	4.8%
Hipoperfusión distal II	6	9.7%
Hipoperfusión distal III	1	1.6%
Trombosis	5	8.1%
Otras	4	6.5%
Efectos adversos		
No	58	93.5%
Sí	4	6.5%
Ubicación de fistula		
Braquiocefálica	47	72.5%
Safeno-femoral	1	1.6%
Transposición de basílica	10	16.1%
Radiocefálica	4	6.5%

DM: diabetes mellitus; HAS: hipertensión arterial sistémica.

Tabla 2. Éxito maduración en relación con cilostazol

	Éxito de maduración		Total
	Sí	No	
Cilostazol			
No			
Recuento	25	7	32
%	78.10%	21.90%	100.00%
Sí			
Recuento	26	4	30
%	86.70%	13.30%	100.00%
Total			
Recuento	51	11	62
%	82.30%	17.70%	100.00%

Tabla 3. Estimación de riesgo uso de cilostazol-maduración exitosa. Se evaluó la relación del uso de cilostazol con la maduración de la fistula y se obtuvo un valor de RR: 1.109 (86.7 vs. 78.1%; IC 95%: 0.289-4.260; p = 0.584); χ^2 : 0.774; p = 0.379). Sin diferencia estadísticamente significativa

	Valor	IC95%	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para consumo_cilstostazol (sí cilostazol/no cilostazol)	1.82	0.474	6.989
Para cohorte éxito_maduración = sí	1.109	0.289	4.260
Para cohorte éxito_maduración = no	0.61	0.198	1.874
N de casos válidos	62		

IC95%: intervalo de confianza del 95%; RR: riesgo relativo.

Discusión

En el estudio realizado no se pudo corroborar una relación estadísticamente significativa entre el consumo de cilostazol y la maduración de la fistula arteriovenosa en comparación con los pacientes que no lo tomaron (86.6 vs. 78.1%; RR: 1.917; p = 0.379). Asimismo, no se relacionó el consumo del fármaco con una disminución en el tiempo de maduración (z : -0.474; p = 0.636).

No obstante, otros autores sí han logrado demostrar una relación significativa. Por ejemplo, en un estudio publicado en 2017, Russell et al. documentaron que los pacientes que tomaban cilostazol tenían 3.8 veces más probabilidades de lograr una maduración exitosa en comparación con los controles (88 vs. 66%; RR: 3.8; p = 0.016); además, se demostró una disminución en el desarrollo de complicaciones. Por su parte, Jeon et al., en 2020, expusieron que el uso de cilostazol disminuyó la presencia de complicaciones, incluyendo la falla de maduración de la fistula (2.8 vs. 11.5%; p = 0.016)^{11,12}. Una diferencia importante que resaltar entre los estudios citados y el trabajo presentado es que en ambos la toma del fármaco se inició 2 y 3 meses antes del acto quirúrgico.

En la presente investigación resalta el alto porcentaje de éxito general (82.2%), en comparación con otros estudios que reportan un éxito en la maduración del 72-76%^{5,6}. No obstante, no se cuenta con otros estudios en población mexicana que permitan comparar los resultados.

En cuanto al tiempo de maduración, los estudios americanos reportan un tiempo medio de 115 días (16.4 semanas)⁶, es decir, que el tiempo para la utilización de la

fístula en ambos grupos está por debajo de la media americana. En cambio, la Guía Clínica Española del Acceso Vascular para Hemodiálisis menciona un porcentaje de éxito del 79% en Europa y del 98% en japoneses a las 8 semanas (56 días) después del evento quirúrgico¹³.

Con respecto a la asociación de comorbilidades, pese a que varias investigaciones señalan estos factores como riesgos para la maduración de la fistula, en este caso, al evaluar el tabaquismo, la diabetes *mellitus*, la hipertensión arterial y la presencia de otras comorbilidades no se demostró una asociación.

A pesar de los resultados de este estudio, aún no se tiene suficiente evidencia para descartar el fármaco como coadyuvante en el proceso de maduración. Sin embargo tampoco se cuenta con la evidencia necesaria para respaldar su uso.

Por último, resalta el alto porcentaje de éxito general en la población de estudio (82.3%) y el tiempo promedio para alcanzar la maduración (80 días), lo que muestra una ventana de oportunidad para que más investigadores mexicanos validen o refuten estos resultados.

Limitaciones

Finalmente, deben señalarse diferencias importantes con los estudios citados previamente, como un mayor tamaño de muestra, la limitación del tiempo del estudio, los sesgos de selección propios de un estudio retrospectivo y la variable humana, así como considerar que el hospital donde se realizó la investigación es un centro formador de residentes.

Conclusiones

De acuerdo con los resultados presentados, la maduración de las fistulas arteriovenosas con la administración de cilostazol no es más exitosa en tiempo ni en resultados en comparación con los pacientes que no tomaron el fármaco. Sin embargo, el presente estudio se realizó con una muestra limitada por factores ajenos a los autores, por lo cual se sugiere ampliar las investigaciones para obtener más información sobre el comportamiento en la población mexicana.

Agradecimientos

Este artículo fue desarrollado gracias al apoyo del Departamento de Cirugía de Tórax y Cardiovascular, O.P.D, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Jalisco, México.

Financiamiento

Se utilizaron recursos propios de la institución (Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde), sin generar gastos adicionales para la unidad hospitalaria. Todos los gastos extras, a excepción del fármaco, fueron cubiertos por el equipo de investigación.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.

Los autores declaran que no utilizaron algún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

- Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. Kidney Int Suppl (2011). 2022;12(1):7-11.
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Estadísticas de defunciones registradas (EDR) [Internet]. México: INEGI; 2023. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2024/EDR/EDR2023_En-Jn.pdf
- Allon M. Vascular access for hemodialysis patients: new data should guide decision making. Clin J Am Soc Nephrol. 2019;14(6):954-61.
- Lok CE, Huber TS, Lee T, Shenoy S, Yevzlin AS, Abreo K, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update. Am J Kidney Dis. 2020;75(4 Suppl 2):S1-S164.
- Chan C, Ochoa CJ, Katz SG. Prognostic factors for arteriovenous fistula maturation. Ann Vasc Surg. 2018;49:273-6.
- Huber TS, Berceli SA, Scali ST, Neal D, Anderson EM, Allon M, et al. Arteriovenous fistula maturation, functional patency, and intervention rates. JAMA Surg. 2021;156(12):1111-8.
- Wongmahisorn Y. Maturation of arteriovenous fistulas in patients with and without preexisting hemodialysis catheters. Ann Med Surg (Lond). 2019;48:11-6.
- Martini R, Ageno W, Amato C, Favaretto E, Porfida A, Visonà A. Cilostazol for peripheral arterial disease - A position paper from the Italian Society for Angiology and Vascular Medicine. Vasa. 2024;53(2):109-19.
- Kherallah RY, Khawaja M, Olson M, Angiolillo D, Birnbaum Y. Cilostazol: a review of basic mechanisms and clinical uses. Cardiovasc Drugs Ther. 2022;36(4):777-92.
- IBM Corp. IBM SPSS Statistics for Windows, version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp; 2019.
- Russell TE, Kasper GC, Seiwert AJ, Comerota AJ, Lurie F. Cilostazol may improve maturation rates and durability of vascular access for hemodialysis. Vasc Endovascular Surg. 2017;51(3):120-4.
- Jeon JW, Kim HR, Lee E, Lee JI, Ham YR, Na KR, et al. Effect of cilostazol on arteriovenous fistula in hemodialysis patients. Nefrologia. 2021;41(6):625-31.
- Ibeas J, Roca-Tey R, Vallespín J, Moreno T, Moñux G, Martí-Morón A, et al. Spanish Clinical Guidelines on Vascular Access for Haemodialysis. Nefrologia. 2017;37(Suppl 1):1-191.