

HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE
Dr. ANTONIO LUACES IRAOLA
CIEGO DE AVILA

Neuropatía diabética. Tratamiento.

Diabetic pneumopathy. Treatment.

Carlos Manuel Hernández Cañete (1), María Elena Sánchez Montiel (2).

RESUMEN

Objetivos: Dar a conocer los tratamientos utilizados en el momento actual. Desarrollo: Se realiza una revisión bibliográfica de los distintos tratamientos empleados en la neuropatía diabética, desde el tratamiento preventivo, a nuestro modo de ver el más importante, hasta el tratamiento médico, donde se hace incapié en tratar cada uno de los problemas que presenta cada fibra, y se dan a conocer los distintos tratamientos quirúrgicos, y lo que hay de nuevo en el momento actual en el tratamiento de esta enfermedad. Se dan a conocer además tratamientos de medicina interna. Conclusiones: Se realiza una revisión bibliográfica amplia del tratamiento preventivo, médico y quirúrgico de la neuropatía diabética.

Palabras clave: NEUROPATIA, DIABETES MELLITUS/terapia

1. Miembro agregado de la Asociación de Cirujanos Vasculares de Habla Hispana. Profesor auxiliar. Especialista de segundo grado. Miembro titular de la Sociedad Cubana de Angiología y Cirugía Vascular.
2. Técnica de laboratorio Clínico de Banco de Sangre Provincial.

INTRODUCCIÓN

La neuropatía diabética constituye, la causa primaria de la aparición del mal perforante plantar , lógicamente , el mal perforante plantar entre otras cosas , se produce por glicosilación enzimática, y destrucción del tejido blando contra un plano óseo, cuando no hay sensibilidad, si esta existiera , el paciente como esto duele , trata de no apoyar, pero en el diabético con neuropatía , como no hay sensibilidad , no duele y apoya hasta la aparición de la ulcera plantar . En este trabajo, damos a conocer los distintos tratamientos, primero para evitar la neuropatía y después los tratamientos utilizados en la misma, ya sean de tipo preventivo, el más importante, como los tratamientos médicos y quirúrgicos, dando especial importancia, a los distintos tratamientos de medicina alternativa y los nuevos tratamientos que se encuentran en estos momentos en estudio o en fase de ensayo clínico. Nuestros propósitos son dar a conocer estos parámetros de tratamientos para con ello evitar esta terrible enfermedad que es el mal perforante plantar.

TRATAMIENTO

Como todos los tratamientos en medicina, o casi todos, la neuropatía tiene tratamiento preventivo, médico y quirúrgico.

Tratamiento preventivo.

Como tratamiento preventivo para evitar la neuropatía diabética tenemos que:

La mejor manera de contribuir a evitar la neuropatía diabética es controlar su diabetes. Mantener la glicemia dentro de límites normales. Control estricto de la presión arterial .Y evitar estos otros factores de riesgo importantes.

- Dejar de fumar.
- Limitar la cantidad de alcohol que consume.
- Hacerse exámenes físicos periódicos.
- Hacerse análisis periódicos de sangre y orina.
- Hacer ejercicios con regularidad según las recomendaciones de su médico. El mejor es caminar ,si esta sobrepeso ,caminar una hora diaria , si esta en su peso normal ,caminar 30 minutos diarios.

Para prevenir y reducir los síntomas se establecen los cuidados del pie diabético.

1. Inspección diaria del pie para detectar lesiones ampollas, hemorragias, maceraciones o escoraciones interdigitales. Se utilizará un espejo para la inspección de la planta y el talón.
2. Antes de proceder a calzar el zapato, inspeccionar con la mano su interior para detectar resaltes, costuras con rebordes o cuerpos extraños, que deberán ser eliminados.
3. El calzado idóneo es aquel que cumple estos principios básicos:
Absorción de la carga mediante plantillas elásticas.
Ampliación de la carga por distribución de la presión en mayor área.
Modificación de zonas de apoyo conflictivas.
Por tanto, el tipo de calzado debe ser siempre extraprofundo y ancho; cuando no existe deformidad se asociará a plantillas blandas para distribuir la presión y, si existe deformidad, a órtesis rígidas para disminuir y distribuir las presiones anormales.
4. Las zapatillas de deporte que tengan estas características son las más adecuadas para los paseos.
5. Cambiar los calcetines y los zapatos dos veces al día.
6. No caminar nunca sin calzado. Utilizar zapatillas amplias en lugares como la playa o piscina.
7. No utilizar nunca bolsas de agua caliente o almohadillas eléctricas para calentar los pies.
8. No realizar nunca resección de uñas encarnadas o callosidades. Acudir al médico.
9. Cortar las uñas de forma recta y limarlas suavemente.
10. Lavar los pies con agua y jabón durante cinco minutos. Proceder a un buen secado, sobre todo dentro de los dedos.
11. Antes de utilizar el agua caliente, debe medir la temperatura con el codo.
12. Aplicar crema hidratante después del baño.
13. Notificar a su médico la aparición de hinchazón, enrojecimiento o ulceración aunque sea indolora.

El tratamiento específico será determinado por su médico, o médicos basándose en lo siguiente:

- Su edad, su estado general de salud y su historia médica.
- Que tan avanzada está la enfermedad.
- Su tolerancia a determinados medicamentos, procedimientos o terapias.
- Sus expectativas para la trayectoria de la enfermedad.
- Su opinión o preferencia.

El fin del tratamiento es aliviar el dolor y la incomodidad, así como prevenir los daños al tejido.

Tratamiento enfocado a los mecanismos patogénicos

Control de la hiperglicemia. La hiperglicemia mantenida es la gran culpable de todas estas complicaciones, incluso se plantea que un buen control reduce en un 60%, la aparición de la neuropatía (1), para ello se utilizan todos los métodos conocidos, dietéticos de ejercicios y medicamentosos para mantener la glicemia dentro de cifras normales.

TERAPIA NUTRICIONAL

Tratamientos nutricionales en neuropatía diabética

Vitaminas B: varios tipos de vitamina B son efectivas en el tratamiento de la neuropatía diabética.

Parecen aumentar la función nerviosa.

Si bien los nutrientes y suplementos vitamínicos no han sido estudiados con tanta profundidad como otros tratamientos contra la neuropatía periférica, se ha encontrado que la vitamina B -especialmente la B1 y B12, (ya que la B6 podría empeorar los síntomas), ayuda a tratar los síntomas de esta enfermedad. Folate y vitamina E ayudan al cuerpo a absorber la vitamina B12, por lo que se debería tomar multivitaminas que tengan vitaminas E y el complejo B para ayudar a tratar los síntomas. Es importante conocer que solamente debe de usarse cuando hay déficit vitamínico, ya que de lo contrario, empeora la neuropatía.

Ácido alfa lipóico: Protege los nervios de la inflamación. Es sintetizado en el hígado reduce la neuropatía somática y autonómica. Además -Inhibe la formación de radicales libres por mejoría piridoxal DH mitocondrias.

- Ácido gama linoléico: es un ácido graso esencial, además de ser un componente importante de la membrana fosfolipídica neural, y servir de sustrato a la prostaglandina E, importante en la preservación del flujo sanguíneo nervioso. En la diabetes, la conversión de ácido linoleico a ácido

gammalinoleico esta alterada, esto puede contribuir a la aparición de neuropatía diabética. Se encuentra en el aceite "noche de prímula",

- Mioinositol. Se ha planteado esta bajo en estos pacientes, se puede usar durante seis meses.

TRATAMIENTO MEDICO

El tratamiento médico va dirigido a tratar el dolor, y este se divide de acuerdo a las fibras afectadas. Dolor de fibras C (pequeñas fibras). Puede coincidir con el llamado dolor leve.

Se han realizado múltiples esfuerzos enfocados a la mejoría de la neuropatía diabética, principalmente la vía del dolor, obteniendo resultados parcialmente satisfactorios. Entre tales investigaciones se encuentra el uso de una sustancia de aplicación tópica llamada Capsaicina, se extrae del chile, se aplica en las zonas de dolor, actúa sobre fibras C no mielinizadas o fibras finas mielinizadas (A-delta). Este alcaloide actúa de forma reversible y selectiva, inhibiendo la liberación de neuropeptido P de las neuronas sensitivas nociocéptivas no mielinizadas de pequeño calibre, responsables de la transmisión de impulsos nerviosos hasta el sistema nervioso central. Inicialmente estimula la liberación y vaciado del neuropeptido P, previniendo posteriormente su reacumulación, desensibilizando a los estímulos dolorosos, sin afectar la sensibilidad, mediado por fibras sensitivas mielinizadas de gran calibre. (tacto, presión, y vibración) Cuidar los ojos y los genitales. Al principio exacerba los síntomas y luego desaparecen en dos a tres semanas. La supresión del dolor se logra de manera lenta, mediante la aplicación del medicamento, logrando una notable mejoría.

Alodinia (aplicación local de "films" plásticos).

Nitrato de isosorbide: se puede utilizar en spray local y mejora el dolor.

Al igual que la calcitonina de salmón. (alivia al 40% de los pacientes después de dos semanas de tratamiento).

Dolor de las fibras A-Delta, este es un dolor más profundo y frecuentemente no responde a tratamiento tópico. Puede considerarse dolor moderado y/o severo.

Clonidina. Se aplica local de forma tópica, se usa para el dolor de las fibras A-delta, dolor profundo, por lo que frecuentemente no responde a otros tratamientos tópicos. También se puede utilizar un gel que contiene el anestésico lidocaína.

Inhibidores de la aldosa reductasa. Reducen el flujo de glucosa a través de la vía de los polioles, inhibiendo la acumulación tisular de sorbitol y fructuosa y previniendo la reducción de los potenciales redox. Actúa sobre las fibras pequeñas. Estos medicamentos son:

Zenarestato, zopolrestato, y tolrestato, a dosis inicial de 200 mg diaria, si no hay mejoría subir a 400mg diarios (2) (mejoran la conducción nerviosa).

El statil mostró resultados alentadores en animales pero no pudieron ser comprobados en seres humanos. (3)

Otros que se utilizaron, sorbinil, hay autores que plantean que realmente estos medicamentos no son efectivos. (4)

Aminoguanidina. Es tóxica y se suspendió, sin embargo hay sucesores que prometen. Inhiben los productos finales de la glicosilación avanzada.

Inmunoglobulina humana intravenosa ha sido apropiada en pacientes con neuropatía diabética asociada a signos de autoinmunidad neural, a veces se puede presentar meningitis aséptica, se puede combinar el tratamiento con prednisona, azatioprina o ambas.

Insulina. Infusión de insulina continua puede aliviar el dolor en 48 horas. Analgésicos simples, paracetamol, o antiinflamatorios no esteroideos están también indicados, cuando el dolor es ligero.

Entre los antiinflamatorios uno muy utilizado es el ibuprofeno.

Bloqueo nervioso. Lidocaína en infusión de tres a veinte y un días, si se tiene éxito continuar con mexiletina oral, actúa a nivel del dolor causado por excitabilidad de las terminaciones nerviosas libres superficiales, se utiliza a razón de 10mg por kilogramo por día. (tabletas de 150mg)

Gangliosidos. Esteroles componente de la membrana de la célula nerviosa.

Tramadol: analgésico monoaminérgico y opiáceo. Actúa a nivel central. Dosis 50-mg cada 6 horas.

dextrometorfano. Es un analgésico que actúa a nivel central, el dextrometorfano actúa bloqueando al receptor excitatorio glutamérgico del N-Metil-D-Aspartato.

Cuando los síntomas son de moderados a severos el uso por un corto tiempo de esteroides (prednisona) puede ayudar, aunque este tratamiento tarda varias semanas en aliviar los síntomas. Antidepresivos. Inhiben el recambio de norepinefrina o serotonina, esta acción central acentúa los efectos de los neurotransmisores activando sistemas inhibidores en el cerebro que modulan la transmisión del dolor por la médula espinal, o sea aumentan la transmisión de señales nerviosas en el cerebro. Los efectos adversos son sequedad en la boca y disautonomias. La utilización de nortriptilina en lugar de amitriptilina (elavil), reduce estos efectos anticolinérgicos.

La amitriptilina (Elavil) en dosis bajas de 10 a 25 mg por la noche, es comúnmente recetado. Con el tiempo la dosis puede ser aumentada a 75 mg en caso de ser necesario. El otro medicamento nortriptilina puede ser utilizado en personas que experimenten dolor durante el día. La dosis normal de nortriptilina es de 10 mg tres o cuatro veces al día, pudiéndose aumentar gradualmente hasta llegar a 75 mg al día. El comenzar estos medicamentos en dosis bajas puede ayudar a reducir algunos de sus efectos colaterales, tales como fatiga y sequedad en la boca. La dosis es de 25-150 mg por día.

Imipramina, es otro antidepresivo, dosis de 25-150 mg por día, y otro antidepresivo utilizado es la Clomipramina.

Los tricíclicos selectivos tenemos: desipramina y nortriptilina que son los mejores tolerados. En un estudio en Oxford se demostró que la desipramina y tricíclicos produjeron los mejores resultados. (5)

Anticonvulsivantes.

Carbamazepina. Múltiples estudios han demostrado, su utilidad en el dolor urente y punzante. Es un bloqueador de canales de sodio, y reduce la excitabilidad neural, al igual que la Fentolamina. (6)

La dosis de Carbamazepina es de 200-400mg por día, hay autores que usan dosis de 400-800mg por día.

El dilantin (difenilhidantoina, fenitoina o convulsin), también ha sido usado en el tratamiento de la neuropatía. Dosis 100mg tres veces al día.

Entre los anticonvulsivantes utilizados más recientemente en el tratamiento del dolor se encuentra el gabapentín. De administración oral, absorción intestinal, sin interacciones farmacológicas clínicamente significativas con otros medicamentos. Atraviesa las barreras lipídicas, entre ellas la barrera hematoencefálica, debido a que su unión a proteínas plasmáticas es muy baja (menos del 3 %). No es metabolizado y no induce o inhibe las enzimas hepáticas metabolizadoras de drogas; la eliminación es enteramente por vía renal (7).

Numerosas hipótesis se han propuesto para explicar su mecanismo de acción, el gabapentín se une a los canales de calcio dependientes de voltaje de la membrana neuronal, modulando la corriente de calcio, esto genera una reducción en dicha corriente de hasta 34 %, se cree que este mecanismo es el que interviene en la modulación del dolor a nivel del asta posterior de la médula espinal.

Neuroquímicamente, el gabapentín aumenta la biodisponibilidad del GABA, inhibe al transportador GAT-1 lo que reduce la recaptación de GABA, reduce la síntesis y liberación de aminas biógenas como la noradrenalina, la dopamina y la 5-OH-triptamina, produce liberación de péptidos opioides de tipo encefalina, que contribuyen con la modulación del dolor. (8)

Resultados preliminares señalan mejoría de los síntomas a la primera semana con dosis de 300 mgs/día (9).

En búsqueda del mejor tratamiento se vislumbra el gabapentín como un medicamento bien tolerado, con pocos efectos secundarios, de fácil posología, que no tiene interacciones farmacológicas significativas con otros medicamentos y que ha probado tener efectiva en al alivio de los síntomas en la neuropatía diabética. (10,11). Otros anticonvulsivantes que se está utilizando es el Neurontin y el Lamotrigine.

Cuando existen calambres musculares, y síndrome de las piernas inquietas, se utiliza: Tetraxepan a dosis de 50-100mg por día. (Myolastan), también se puede utilizar Clonazepan y Sulfato de Quinina. Cuando el dolor es muy intenso o persistente, el patrón de tratamiento varía desde medicamentos que contengan codeína (tales como la aspirina) hasta analgésicos más potentes como el Percocet, el Percodan o el Dilaudid y la Metadona. Aunque estos últimos son extremadamente efectivos para

reducir el dolor, algunos de sus efectos colaterales se pueden presentar (fatiga, constipación, náusea, vómito y confusión).

Factor de crecimiento nervioso. En la actualidad se está estudiando un compuesto denominado nerve growth factor o NGF); el cual, a diferencia de los antidepresivos, posiblemente pueda ayudar a reparar el daño causado a las fibras nerviosas. Este factor de crecimiento neural recombinante humano, restituye las concentraciones de neuropeptidos, a lo normal, aún no hay aplicación en humanos. Se espera que pronto comiencen ensayos clínicos con esta sustancia.

Agentes reológicos como la pentoxifilina a dosis habituales (1,200mg el primer mes y seguir 400mg diarios hasta completar seis meses).

Otros tratamientos:

Terapia de estimulación transcutánea electrónica del nervio. Es inocua e eficaz.

Magnetos: un estudio reciente demostró que medias que contienen magnetos o imanes alivian la neuropatía diabética.

Hipnosis. también ha sido utilizada en la neuropatía.

Entrenamiento de relajamiento y de biofeedback.

La acupuntura es otro de los tratamientos. A pesar de que no existe información sobre la efectividad de la acupuntura en el tratamiento de la neuropatía periférica, una gran cantidad de relatos anecdóticos sugieren que pudiera representar algunos beneficios.

Tratamiento de las fibras largas

Estos pacientes son incoordinados y atáxicos.

Entrenamiento de la marcha. (se caen con facilidad).

Las terapias física, vocacional y ocupacional, al igual que otras intervenciones ortopédicas pueden ser recomendables para fomentar la capacidad de autocuidado e independencia. Por ejemplo, el ejercicio y el reentrenamiento se pueden utilizar para aumentar la fuerza y el control muscular. El uso de sillas de ruedas, aparatos ortopédicos y férulas pueden mejorar la movilidad o la capacidad para utilizar una extremidad afectada.

La seguridad es una consideración importante para los individuos que sufren de neuropatía, ya que la falta de control muscular o la disminución en la sensibilidad aumentan el riesgo de caídas o lesiones.

La disminución de la sensibilidad puede hacer que los individuos sean incapaces de percibir una fuente potencial de lesión.

Algunas de las medidas de seguridad para los individuos que experimentan dificultad de movimiento pueden ser el uso de barandas y de diversos aparatos, la remoción de obstáculos (como alfombras no fijas que pudieran deslizarse en el piso) y otras medidas que se consideren necesarias. Las medidas de seguridad para quienes tienen dificultad con la sensibilidad comprenden el ser consciente de la falta de sensibilidad y la compensación mediante otras medidas. Entre las medidas específicas se pueden incluir la iluminación adecuada (incluyendo dejar las luces encendidas en la noche), verificar la temperatura del agua antes de bañarse o de sumergir una parte del cuerpo en el agua, usar calzado que protejan el pie (no utilizar zapatos descubiertos en los dedos, con tacones etc.) y otras medidas similares. Los zapatos se deben revisar frecuentemente para asegurarse que no tengan arena o puntos ásperos que puedan lesionar los pies.

Los cuidados del pie diabético (ya revisado), son otras de las medidas.

NEUROPATIA AUTONOMICA

Control glicémico, de los lípidos e hipertensión arterial y como medicamentos los inhibidores de la ECA (Lisonipril).

TRATAMIENTO QUIRURGICO

Alargamiento del tendón de Aquiles, descompresiones nerviosas, y reconstrucciones quirúrgicas, se utilizan como tratamiento quirúrgico de la neuropatía diabética.

Nuevos Estudios Clínicos

El inhibidor de la proteína-quinasa C β (PKC β) de Lilly, también conocido como LY333531 y actualmente en fase de investigación clínica, mejoró los síntomas y los indicadores de las alteraciones fisiopatológicas subyacentes de pacientes con neuropatía diabética periférica, según varios estudios clínicos citados por el propio laboratorio.

Se esta estudiando para aumentar el flujo sanguíneo a través del vaso nervorum como los análogos de prostaciclina (Beraprost), bloqueando a los tromboxanos A₂.

Otras drogas que restauran la actividad de Na⁺/K⁺ ATPasa como el Cilostazol que es un potente inhibidor de la fosfodiesterasa III y la supresión de esta isoenzima causa incremento de metabolitos cíclicos AMP^{3'}; este medicamento incrementa el flujo sanguíneo y oxígeno a los músculos y disminuye la coagulación sanguínea, por lo que se señalan su efecto vasodilatador y antiagregante plaquetario (12,13). También se le añaden acciones como: incremento de la fuerza contráctil del miocardio y la conducción aurículo ventricular (14), además reduce los triglicéridos en un 13-16% y el HDL en un 6-13% (15), otro efecto importante en el diabético es que tiene un efecto beneficioso sobre la sensibilidad a la insulina en los diabéticos no insulinos dependientes. (16) y una propiedad muy importante, es que inhibe el crecimiento o proliferación de las células musculares lisas en el endotelio y por ello es menor la hiperplasia endotelial. (17,18)

Por todo esto es que este actual medicamento tiene un útil uso en la neuropatía y un buen futuro para los diabéticos que lo utilicen.

La dosis es de 100mg dos veces al día.

Como hemos podido comprobar la neuropatía diabética es una complicación de difícil entendimiento y manejo, y sin embargo juega un rol primordial en la aparición de otras devastadoras complicaciones del pie diabético. Por ello hemos querido hacer esta revisión para actualizar el tema y poderlo aplicar en estos minusválidos enfermos, para con ello reintegrarlos a nuestra sociedad estos son nuestros principales propósitos.

ABSTRACT

Objectives: To give to know the treatments used in the current moment. **Development:** It is carried out a bibliographical revision of the different treatments used in the diabetic neuropatía, from the preventive treatment, to our way of seeing the most important, until the medical treatment, where stress is made in each one of the problems that presents each fiber, trying and they are given to know the different surgical treatments, and what there is again in the current moment in the treatment of this illness. They are given to also know treatments of alternative medicine. **Conclusions:** He/she is carried out a wide bibliographical revision of the preventive treatment, doctor and surgical of the diabetic neuropatía.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zorrilla Hernández E, Frati Munari A, Lozano Castaneda O, Villalpardo Hernández S, Boulton AJ. Diabetic neuropathy. Current concepts on etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *Gac Med Mex* 1994;130(1):18-25
2. Boulton AJM, Levin S, Cumatock JA. Multicenter trial of de aldose reductase inhibitor, tolrestat, in patients with symptomatic diabetic neuropathy. *Diabetología* 1990; 33:431-7
3. Santiago JV. Inhibidores de la aldosa reductasa en Rull JA, Zorrilla E, Jadzinsky MN, Santiago JV. *Diabetes mellitus. Complicaciones crónicas.* México. Interamericana Mc Graw-Hill 1992:341-53.
4. American Diabetes Association. Diabetic neuropathy. Consensus statements. *Diabetes Care* 1996; 19(suppl 1):s67-s71 online
5. Mcquay HJ, Moore RA. An evidence-based resource for pain relief. Oxford: University Press; 1998.
6. Hanen HC. Treatment of chronic pain with antiepileptic drugs: a new era. *South Med J* 1999;92(7):642-9.
7. Backonja MM. Anticonvulsants (antineuropathics) for neuropathic pain syndromes. *C J Pain* 2000; (suppl 2) :s67-s72.
8. Galer BS. Painful diabetic polyneuropathy : epidemiology, pain description and quality of life. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;47(2):123-28.
9. Rosenberg JM, Harrell C, Ristic H, Werner RA, Roayro AM. The effect of gabapentin on neuropathy pain. *Clin J Pain* 1997;13(3):251-5.
10. Young MJ, Veves A, Smith JV, Walker MG, Boulton AJ. Restoring lower limb blood flow improves conduction velocity in diabetic patients. *Diabetología* 1995; 38(39):1051-4.

11. Backonja M, Bsydoun A, Edwards K. For the gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus . A randomized controlled trial. JAMA 1998;280:1831-36.
12. Rendell M, Alant T, Cariski D, Hittel N, Zzhang P. Cilostazol treatment of claudication in diabetic patients. Curr Med Res Opin 2002;18(8):479-87.
13. Tsochikane E, Kobayashi T, Awata N. The potencial of cilostazol in intervetional. Cardiology Reports 2000; 2:143-48.
14. Gamssari F, Mahmood H, Shd J, Vilareal RP, Lio B, Rasekh A, Garcia E, Massumi A. Rapid ventricular tachycardias associated with cilostazol use. Text Heart Inst J 2002; 29(2):140-2.
15. Thompson PD. Meta analysis of results from eight randomized, placebo-controlled trials on the effect of cilostazol on patients with intermitent claudication. Am J Cardiol 2002; 90:1314-19.
16. Nakaya Y, Minami A, Sakamoto S, Niwa Y, Ohnaka M, Harada N, Kakamura T. Cilostazol, a phosphodiesterase inhibitor, improves insulin sensitivity in the Otsuka long-evans. Tokoshima fatty rati a model of spontaneous NIDDM. Diabetes, Obesity and Metabolism 1999;1:issue page37.
17. Kamishirado H, Inove T, Mizoguchi K, Uchida T, Nakata T, Sakuma M et al. Randomized comparison of cilostazol versus ticlopidine hydrochloride for antiplatelet therapy after coronary stent implantation for prevention of late restenosis. Am Heart J 2002; 144(2):303-8.
18. Kamishirado H. Prevenzione della trombosi da stent e della ristenosi taediva: cilostazol versus ticlopidina. Am Heart J 2002;144:303-8.