

VASODILATADORES PERIFÉRICOS/ ACTIVADORES CEREBRALES/ AGENTES VASOACTIVOS

INDICE

INTRODUCCIÓN

ENFERMEDADES VASCULARES PERIFÉRICAS (EVP)

1. EVP obstructivas
2. EVP vasoespásticas

PROCESOS DEGENERATIVOS SENILES (DEMENCIA SENIL).....

1. Demencia multiinfarto y otras alteraciones cerebrovasculares
2. Demencia senil tipo Alzheimer (DSA)
3. Disfunción cerebral senil

COMENTARIO DE ALGUNOS MEDICAMENTOS CON MECANISMO DE ACCIÓN MIXTO

1. Co-dergocrina
2. Nicergolina
3. Piracetam
4. Citicolina
5. Extracto de *Ginkgo biloba*

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

INTRODUCCIÓN.

Los términos de Vasodilatadores Periféricos, Activadores cerebrales, Agentes Vasoactivos, etc, se utilizan para definir de forma imprecisa a un grupo de medicamentos numeroso y heterogéneo en cuanto a su estructura, mecanismo de acción e indicaciones, que incluye alrededor de 30 principios activos comercializados en unas 150 especialidades farmacéuticas (con frecuencia asociaciones) y distribuidos en subgrupos terapéuticos diferentes; todo lo cual hace muy difícil su evaluación de una manera objetiva y crítica.

Estos medicamentos, introducidos inicialmente en la terapéutica por su efecto vasodilatador cerebral y periférico, se presentan ahora con mecanismos de acción variados que se adaptan a las distintas teorías sobre la etiología de las situaciones en las que se propone su uso (1,2,3); habiéndose desarrollado progresivamente otros principios activos con propiedades e indicaciones similares, pero que carecen de efectos vasodilatadores (Tabla I) (2).

Las recomendaciones para el uso de muchos de ellos se basan en sus propiedades farmacológicas, estudiadas generalmente en animales o en personas sanas, pero que no son demostrativas de una eficacia clínica práctica; tanto más dada la complejidad de estas situaciones clínicas, la mayoría de las cuales son de etiología poco clara. De hecho, gran parte de la problemática surgida sobre su utilización, se debe a haber considerado erróneamente un origen vascular para muchas de las indicaciones propuestas (1,3).

Las indicaciones atribuidas a estos medicamentos, utilizados muchas veces como placebos, son numerosas, variadas y mal definidas, aunque suelen ser coincidentes (Tabla II); pero su uso se ha generalizado sobre todo en el tratamiento de procesos degenerativos seniles (demencia senil), alteraciones de origen cerebrovascular, y trastornos vasculares periféricos de las extremidades (1,2,4).

Gran parte de la investigación clínica realizada hasta la fecha, presenta deficiencias metodológicas importantes que limitan su fiabilidad; siendo muchos los estudios no controlados, no randomizados, de duración insuficiente, sin doble ciego, con escaso número de pacientes ...etc. Por todo ello, los datos son en muchos casos insuficientes para poder establecer su papel en la terapéutica; y cuando menos, los resultados resultan a veces confusos y contradictorios (1).

A pesar de la inconsistencia de los conocimientos disponibles y la ausencia de argumentos que avalen la eficacia terapéutica de muchos de ellos, este grupo de medicamentos viene siendo uno de los de mayor consumo en España (los vasodilatadores ocuparon el cuarto lugar en 1993 y 1994) y otros países europeos en los últimos años (2,3). Su uso indiscriminado podría explicarse de una parte, por la propia vaguedad de sus

Tabla 1: **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS / MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS VASODILATADORES PERIFÉRICOS / ACTIVADORES CEREBRALES / AGENTES VASOACTIVOS(*)**

MEDICAMENTOS	Vasodilatación	Propiedades hemorreológicas y/o antiagregantes plaquetarios	Activadores metabólicos (Nootropos)	Activadores neurotransmisores
Betahistina	+			
Butalamina	+			
Derivados a. Nicotínico	+			
Hexobendina	+			
Papaverina	+			
Pentoxifilina	+	+		
Buflomedilo	+	+		
Naftidrofurilo	+	+		
Dihidroergocristina mesitalo	+	+	+	+
Vincamina	+	+	+	
Extracto de ginkgo biloba	+	+	+	
Nicergolina	+	+	+	
Benciclano	+	+	+	
Co-dergocrina	+		+	+
Vinburmina	+		+	
Cetiedilo	+			+
Piracetam			+	+
Piritinol			+	+
Pirisdanolo			+	
Trimetazidina			+	
Citicolina				+

(Modificada de Spagnoli A et al. Drugs 1983;26:44-69).

(*) No se han incluido algunos medicamentos del grupo, cuyo consumo es muy poco representativo.

Tabla II :INDICACIONES PROPUESTAS PARA LOS VASODILATADORES PERIFÉRICOS / ACTIVADORES CEREBRALES / AGENTES VASOACTIVOS.

A NIVEL PERIFÉRICO	A NIVEL CENTRAL	OTRAS
<ul style="list-style-type: none"> * Insuficiencia circulatoria periférica y sus secuelas * Enfermedades vasoespásticas, incluyendo las asociadas a alteraciones metabólicas como diabetes. * Arteriopatías de las extremidades. * Claudicación intermitente. * Enfermedad de Raynaud. * Edemas distales. * Parestesias. * Acrocianosis. * Úlceras varicosas. * Enfermedad de Buerger. * Calambres nocturnos. * Espasmos vasculares. * Sabañones. * Consolidación retardada de fracturas. * Congelaciones leves. 	<ul style="list-style-type: none"> * Involución senil o alteraciones cerebrales de la senectud y sus manifestaciones psíquicas: pérdida de memoria, atención y concentración, trastornos del carácter, labilidad emocional, irritabilidad, confusión, depresión..... etc.. * Alteraciones cerebrovasculares / insuficiencia cerebral / arteriosclerosis cerebral. * Accidente cerebrovascular y sus secuelas psicorgánicas. * Alteraciones tromboembólicas / angioespasmo cerebral. * Traumatismo craneo-encefálico y sus secuelas (incluyendo complicaciones postoperatorias). * Migrañas / cefaleas vasculares: profilaxis y tratamiento. * Trastornos vasculares y neurológicos corio-retinianos. * Comas de origen tóxico o metabólico. * Psicostenias. * Alcoholismo/intoxicación etílica. * Dificultad de aprendizaje en niños disléxicos y epilépticos. 	<ul style="list-style-type: none"> * Trastornos coronarios: corazón senil, angor de esfuerzo... etc.. * Profilaxis de la angina de pecho. * Coadyuvante del tratamiento de la hipertensión arterial. * Amenaza de aborto y parto prematuro.

(Catálogo de Especialidades Farmacéuticas del Consejo General del C.O.F., 1994).

indicaciones; y de otra, por estar orientados principalmente al tratamiento de ancianos, que constituyen un sector del mercado farmacéutico amplio, fácil y en progresivo aumento (1).

Hace algunos años se suscitó una amplia polémica sobre la utilidad real de estos medicamentos, al cuestionar su eficacia y seguridad en las situaciones en las que están supuestamente indicados; a raíz de la cual, se tomaron medidas restrictivas sobre su uso en algunos países como Francia, Irlanda, Australia, EEUU y Reino Unido (1,4).

Por otra parte, algunos autores han apuntado la necesidad de reclasificar a estos medicamentos tan heterogéneos en otros grupos terapéuticos, con denominaciones que se ajusten más a situaciones clínicas concretas; así como la necesidad de realizar más estudios clínicos con rigor metodológico suficiente para poder valorar su utilidad práctica real en cada una de ellas (1). Las asociaciones no se justifican en ningún caso (4).

En esta monografía se aborda el uso de los medicamentos más representativos de este grupo (en función de su mayor utilización en la práctica clínica), especialmente en el tratamiento de alteraciones periféricas de origen vascular y en procesos degenerativos seniles (demencia senil). Excluyendo los vasodilatadores antagonistas del calcio, por considerarlos con entidad suficiente para constituir un grupo aparte.

ENFERMEDADES VASCULARES PERIFÉRICAS (EVP)

El término de EVP es ambiguo y engloba varias situaciones de diversa etiología que, de forma general, podrían agruparse en obstructivas y vasoespásticas (1).

1. EVP obstructivas.

La causa más frecuente de este tipo de alteraciones es la arteriosclerosis obliterante, cuya manifestación principal es la claudicación intermitente o hipoxia isquémica de los músculos esqueléticos y aparición de dolor en los miembros inferiores tras la realización de un ejercicio continuado, como p. ej. después de andar cierta distancia (1,5,6).

El uso de **medicamentos con acción exclusiva vasodilatadora** (Tabla I) no se considera actualmente justificado en esta situación, ya que en los estudios clínicos realizados con una metodología adecuada, éstos se han mostrado claramente ineficaces (1,5,7,8).

Por otra parte se ha comprobado que en estos pacientes, las zonas isquémicas están ya dilatadas al máximo y suelen ser resistentes al efecto vasodilatador; y al producirse una vasodilatación generalizada, ésta afectaría solamente a las zonas sanas, desviándose el flujo sanguíneo hacia éstas últimas. Este efecto paradójico denominado "fenómeno de robo", podría llegar a ser perjudicial para los pacientes (1,5,6,7,9).

En la etiología de la arteriosclerosis obliterante están implicados cambios fisiopatológicos con alteraciones de la viscosidad sanguínea, de la concentración de fibrinógeno, de la agregación plaquetaria y de la flexibilidad de los eritrocitos; y en consecuencia, su tratamiento debería orientarse hacia medicamentos capaces de actuar a estos niveles, con **propiedades hemorreológicas y/o antiagregantes plaquetarios** (Tabla I) (1,5,6,8).

Los únicos medicamentos de este tipo que han mostrado cierta actividad sintomática (aumento de la distancia andada sin la aparición de dolor) en estudios controlados frente a placebo, han sido la

pentoxifilina, el naftidrofurilo y el buflomedilo. Según algunos autores, no se ha demostrado que intervengan favorablemente sobre el pronóstico o el agravamiento de la enfermedad, ni sobre la prevención de complicaciones coronarias o cerebrovasculares, que son causa frecuente de muerte en estos pacientes (Tabla III) (5,6,7,8,10). Sin embargo, en un análisis reciente de varios estudios de naftidrofurilo frente a placebo, se concluye que la incidencia de eventos cardiovasculares fue menor en los pacientes tratados con éste (11).

La pentoxifilina se ha mostrado más eficaz que otros medicamentos utilizados en esta enfermedad, pero no se han realizado estudios comparativos entre los tres agentes anteriores, que evidencien una posible superioridad de alguno de ellos frente a los otros (6,12,13).

Los mecanismos de acción propuestos para estos medicamentos son variados y se ajustan a la etiología de la patología tratada, pero no explican de forma definitiva su actividad en la misma (5,6).

En general, estos tres agentes han sido bien tolerados y los efectos adversos asociados a su uso no han sido por lo general graves, siendo los más frecuentes a nivel gastrointestinal y dermatológico (Tabla IV) (6,7,10,12,13).

Existen opiniones variadas y contradictorias sobre la utilidad real de estos medicamentos en el tratamiento de la claudicación intermitente, ya que las deficiencias metodológicas de muchos de los estudios realizados, dificultan la extrapolación de los resultados a la práctica clínica (5,6,7).

En general, no parece justificado su uso rutinario en todos los casos, pero podrían considerarse útiles como tratamiento paliativo en determinados pacientes, en los que su uso tendría un impacto favorable sobre la calidad de vida; antes de considerar un tratamiento quirúrgico, necesario en los casos muy graves (5,8,13).

En cualquier caso, el tratamiento farmacológico en estas situaciones debe ser siempre coadyuvante y no sustitutivo de las medidas higiénico-sanitarias tales como: dejar de fumar, hacer ejercicio moderado y controlar los factores de riesgo (obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, hiperlipidemia, medicamentos vasoconstrictores), que deben ser prioritarias en todos los casos (5,6,7,9,10,13).

2. EVP vasoespásticas

La *enfermedad de Raynaud* es el ejemplo más representativo de las EVP vasoespásticas y se caracteriza por un vasoespasmo digital episódico que puede aparecer como manifestación secundaria de otras alteraciones sistémicas de etiología variada. El ataque agudo se desencadena sobre todo por estímulos emocionales o por la exposición al frío (14).

El uso de los medicamentos **con acción exclusiva vasodilatadora** (Tabla I) en esta situación se considera actualmente injustificado, ya que los resultados de los estudios realizados hasta ahora son dudosos, contradictorios o insuficientes (1,14,15).

La pentoxifilina y el naftidrofurilo han dado resultados prometedores en algunos estudios iniciales y han sido bien tolerados, pero la información disponible es todavía insuficiente para avalar su eficacia de una forma definitiva en esta situación clínica (Tabla III); siendo deseable la realización de estudios clínicos, sobre todo comparativos con otros medicamentos utilizados en esta patología (12,13,14,15).

Tabla III:

**VALORACIÓN DE ALGUNOS VASODILATADORES PERIFÉRICOS /
ACTIVADORES CEREBRALES / AGENTES VASOACTIVOS**

EN ENFERMEDADES VASCULARES PERIFÉRICAS

	Eficacia ^(*)
Buflomedilo	C
Naftidrofurilo	C
Pentoxifilina	C
Papaverina	D
Nicotinato de xantinol	D

(*) A= Eficacia demostrada:

Retorno al estado asintomático total.

B= Eficacia probable:

Aminoración subjetiva y objetiva evidente de los síntomas, pero no total ($\pm 50\%$).

C= Eficacia incierta o escasa:

Aminoración subjetiva y objetiva moderada de los síntomas.

D= Eficacia no demostrada:

Aminoración posible, pero muy escasa y/o no avalada por ensayos clínicos de referencia.

(Tomada de 10)

EN PROCESOS DEGENERATIVOS SENILES

	Eficacia ^(*)
Co-dergocrina	C
Naftidrofurilo	D
Papaverina	D
Piracetam	C
Pirisudanol	D
Piritinol	D
Vincamina	D
Nicotinato de xantinol	D

(*) A= Eficacia demostrada:

Restauración del nivel mental y afectivo a la normalidad.

(Anterior a la aparición de los síntomas).

B= Eficacia probable:

Efecto favorable importante sobre el deterioro mental y afectivo.

C= Eficacia incierta o escasa:

Efecto favorable ligero-moderado sobre ciertos aspectos de la sintomatología.

D= Eficacia no demostrada: No demostrado de forma convincente ningún efecto favorable sobre la sintomatología.

(Tomada de 19)

En general, el tratamiento medicamentoso en la enfermedad de Raynaud solo debería considerarse en los casos graves cuando las medidas no farmacológicas (protección con guantes y calcetines y

evitar la exposición brusca al frío) no hayan sido eficaces (14,15). Teniendo siempre en cuenta que se trata de un proceso generalmente benigno, y que los medicamentos utilizados no deberían tener efectos adversos importantes que pudieran ser más perjudiciales que la enfermedad en sí (15) (Tabla IV).

PROCESOS DEGENERATIVOS SENILES (DEMENCIA SENIL).

El término de demencia senil (DS) no define un proceso patológico concreto sino a una serie de procesos crónicos degenerativos con diversas causas (la mayoría irreversibles); caracterizados por un conjunto de síntomas, cuya principal manifestación es un deterioro progresivo de la función intelectual y de la memoria, que gradualmente puede acompañarse de otros síntomas como cambios de la personalidad, del humor, del comportamiento y de la afectividad y con menor frecuencia, de alteraciones neuromusculares y psicóticas (16-20).

Estos procesos degenerativos, que se presentan raramente antes de los 65 años (demencia presenil), pueden llegar a afectar hasta a un 10% de la población mayor de esa edad, aumentando la proporción en un 2% anual a partir de los 75 años y llegando a ser graves hasta en un 4-5% de la misma (19,20).

Los vasodilatadores periféricos comenzaron a utilizarse en el tratamiento de estas situaciones en la creencia de que todas tenían un origen vascular, denominándose en general como "arteriosclerosis cerebral". Esta teoría se mantuvo durante mucho tiempo, probablemente y según algunos autores, para justificar la utilidad de estos medicamentos en las mismas (1,3,19,21).

Los estudios realizados inicialmente resultaban difíciles de evaluar y comparar por la variabilidad de técnicas de medida y cuantificación empleadas y por las deficiencias metodológicas ya comentadas. Posteriormente, los progresos metodológicos han permitido un mejor conocimiento de la actividad farmacológica de los medicamentos, así como de la etiología de estas situaciones, descartándose el origen vascular en la mayoría de ellas y considerándose por tanto injustificado el uso de medicamentos **con acción exclusiva vasodilatadora** en las mismas (Tabla I) (1,2,3,16,21,22,23).

Los nuevos conocimientos sobre la etiología de estos procesos, han dirigido la investigación de los últimos años hacia terapias "**Cerebroactivas**" y/o "**Neuroprotectoras**", desarrollándose medicamentos capaces de actuar a otros niveles: agentes **nootropos o activadores metabólicos**, que pueden aumentar la actividad metabólica neuronal y mejorar la función intelectual; y **activadores de los neurotransmisores**, que pueden estimular el sistema colinérgico por distintos mecanismos (precursores de la acetilcolina, inhibidores de la colinesterasa, estimulantes directos de los receptores o terapia sustitutiva). Si bien, los mecanismos de acción propuestos para los medicamentos suelen ser mixtos, y en muchos casos, estos no presentan efecto vasodilatador (Tabla I) (16,17,18,19,22).

1. Demencia multiinfarto y otras alteraciones cerebrovasculares.

El uso de medicamentos **con acción exclusiva vasodilatadora** (Tabla I) no se considera actualmente justificado en procesos de isquemia cerebral (ictus, hemorragia subaracnoidea, ataque isquémico transitorio, demencia multiinfarto...etc), por la posibilidad de reducción del flujo sanguíneo en el área isquemizada ("fenómeno de robo" ya comentado) (1,21).

Algunos medicamentos con **mecanismos de acción mixtos** (Tabla I) tales como aceticolina, co-

dergocrina, ginkgo biloba, pentoxifilina o naftidrofurilo, han mostrado ciertos efectos beneficiosos en algunos estudios; pero no hay evidencias de la utilidad real de ninguno de ellos, ya que la investigación realizada sobre los mismos es escasa y poco concluyente, e insuficiente para demostrar su actividad de forma convincente en cualquiera de estas situaciones (11,12,24,25,26,27).

Dada la complejidad de las alteraciones metabólicas y hemodinámicas que se presentan en una isquemia cerebral, sería difícil determinar sobre cual de ellas ejercerían su acción estos medicamentos. En la bibliografía reciente sobre el tema, no se contempla el uso de los mismos en la terapéutica recomendada para estas situaciones; la cual se orienta hacia otros medicamentos con distintos mecanismos de acción, entre los que se incluyen algunos vasodilatadores antagonistas del calcio (1,28,29).

2. Demencia senil tipo Alzheimer (DSA)

La DSA, que es la DS de aparición más frecuente, es un proceso irreversible en cuya etiología (no conocida suficientemente) se han encontrado implicados distintos factores tales como: cambios estructurales de la corteza cerebral (aparición de "placas seniles" y "haces neurofibrilares" y pérdida neuronal), disminución del metabolismo de la glucosa, déficit en la microcirculación (probablemente debidos a los cambios estructurales) y alteraciones de los sistemas de neurotransmisores (acetilcolina) (16,17,18,19,20,30).

Algunos **agentes nootropos y/o activadores de los neurotransmisores** (Tabla I), han mostrado su capacidad como tratamiento paliativo para aliviar parcialmente la sintomatología asociada a la DSA en algunos pacientes (fundamentalmente la memoria y el comportamiento); y podrían ser útiles en este sentido. Sin embargo, y a pesar de su uso generalizado, en ningún caso se ha demostrado su influencia sobre el estado general de los pacientes y/o la progresión de la enfermedad, quedando todavía por clarificar numerosas cuestiones, que no permiten establecer su eficacia cualitativa y cuantitativa real en dicho proceso (Tabla III) (3,4,18,19,20,22).

Los medicamentos que actúan únicamente como activadores metabólicos (nootropos) (Tabla I), son considerados definitivamente ineficaces en este proceso por algunos autores; y en la actualidad, la investigación farmacológica se centra en medicamentos activadores de los neurotransmisores y en nuevas terapias de tipo "restaurador" o "protector" (todavía experimentales), con mecanismos de acción diferentes (20,23,31).

En varios artículos de revisión recientes sobre la DSA, se concluye que ésta sigue siendo una situación sin tratamiento establecido; y a pesar de los importantes avances sobre el tema, su etiología y patología no son totalmente conocidas, lo que hace difícil la implementación de una terapéutica eficaz en la misma (16,17,18,20,21,22,23,30).

En cualquier caso, las medidas de apoyo psicosocial deben ser siempre consideradas como terapia inicial y de mantenimiento, independientemente de que se instaure un tratamiento farmacológico (18,20). Estas medidas, deben ir orientadas a estimular la función mental, la aptitud y el estado emocional del paciente, proporcionándole un ambiente tranquilo y seguro, evitando los cambios bruscos en su actividad diaria y procurándole una actividad física y una nutrición adecuada y suficiente (18,20,23,30).

3. Disfunción cerebral senil

Los medicamentos **nootropos** y los **activadores de los neurotransmisores** (Tabla I) se han utilizado de forma empírica por sus propiedades farmacológicas, para mejorar las funciones intelectuales en situaciones inespecíficas de fatiga o cansancio asociadas a la edad, en ancianos con "disfunción cerebral senil", sin DS establecida (19,32).

Según algunos autores, esta práctica se ha extendido probablemente a raíz de las informaciones aparecidas en medios no profesionales sobre el tema y porque la demanda social de los ancianos, parece hacer obviar la ausencia de documentación científica o evidencias concluyentes que avalen la utilidad real de dichos medicamentos en estas situaciones (32).

Sin embargo, su justificación se puede considerar meramente teórica, ya que los resultados de los estudios realizados sobre el tema son contradictorios y de difícil interpretación, al tratarse muchas veces de casos aislados, con pocos pacientes o estudios no controlados (2,19,32,33). Ninguno de los medicamentos propuestos en estas situaciones, ha demostrado ser capaz de restituir o aminorar el deterioro mental o afectivo de dichos pacientes (19).

Hasta ahora se ha encontrado una baja incidencia de efectos adversos asociados al uso de estos medicamentos (Tabla IV), pero no hay que olvidar la posibilidad de que aparezcan interacciones con medicamentos o alimentos, o su influencia sobre otras enfermedades del individuo, así como su potencial toxicidad si se utilizan dosis altas (19,23,32).

IV. COMENTARIO DE ALGUNOS MEDICAMENTOS CON MECANISMO DE ACCIÓN MIXTO.

- La co-dergocrina o dihidroergotoxina mesilato ha sido el medicamento más estudiado y utilizado durante mucho tiempo en el tratamiento de la sintomatología asociada a procesos degenerativos seniles inespecíficos. Inicialmente, se definió como un medicamento vasodilatador, pero después fue reclasificada como activador metabólico, cerebroactivo, nootropo y activador de los neurotransmisores; si bien su mecanismo exacto de acción no ha sido definitivamente clarificado (17,22,34).

En numerosos estudios, la co-dergocrina se ha mostrado eficaz para mejorar algunos de los síntomas asociados a estos procesos, tales como alteraciones del humor, del comportamiento y del estado de alerta. No parece sin embargo, que su uso mejore la función intelectual, la actividad física o la progresión de la enfermedad, sin que esté muy claro en definitiva que pueda mejorar la calidad de vida de los pacientes (1,2,22,24,30,34).

Su amplia utilización, podría explicarse en parte al tratarse de un medicamento bastante seguro (Tabla IV) y de bajo costo, y que durante mucho tiempo no se ha encontrado ningún otro que se mostrara superior. Sin embargo, la mayoría de los estudios disponibles presentan deficiencias metodológicas importantes que dejan sin clarificar cuestiones como: la dosis y duración del tratamiento, propiedades farmacocinéticas, criterios de selección de pacientes, etc.(1,24,34).

La eficacia y utilidad real de la co-dergocrina en cualquiera de los procesos en que se recomienda su uso, ha sido un tema bastante controvertido y todavía no suficientemente clarificado (1,19,24,34). No obstante, en un estudio reciente, controlado y a doble ciego, se concluye la ineficacia de la misma en el tratamiento de pacientes con DSA (17,23,30); y en varias revisiones

recientes sobre esta situación clínica, no se considera entre los medicamentos propuestos (20,23,31).

- La nicergolina es otro derivado del ergot, utilizado como tratamiento paliativo en los procesos degenerativos seniles y alteraciones cerebrovasculares de distinto tipo, que ha mostrado cierta eficacia frente a placebo preferentemente en los procesos de origen vascular (en casos de isquemia o hipoxia) y cuyo uso se ha asociado hasta ahora a relativamente pocos efectos adversos (Tabla IV) (24,35,36,37,38).

Sin embargo, las deficiencias metodológicas de los estudios realizados y la escasa información disponible no permiten valorar su posible papel en el tratamiento de estos procesos; y algunos autores consideran que no representa un avance significativo sobre la co-dergocrina u otros derivados del ergot (24,38).

- El piracetam, prototipo de los agentes nootropos o activadores metabólicos, ha sido el primero y más estudiado de todos ellos (Tabla I) (17).

El piracetam ha mostrado actividad farmacológica psicoestimulante en estudios en animales y cierta capacidad para facilitar el aprendizaje y mejorar la memoria en algunos pacientes, con pocos efectos adversos asociados a su uso (Tabla IV) (16,21,22,33,39). Sin embargo, a pesar del tiempo transcurrido desde su comercialización y de su amplia utilización, ninguna de las indicaciones propuestas ha sido demostrada en estudios clínicos controlados; ya que los resultados de los mismos han sido poco satisfactorios, y no se corresponden con los buenos resultados obtenidos en los estudios iniciales en animales (16,19,21,22,33,39).

- La citicolina es un metabolito intermedio de la síntesis de fofolípidos a nivel cerebral. Se ha estudiado frente a placebo y a otros medicamentos con estructura y propiedades farmacológicas similares, en estudios aislados, en el tratamiento de la DSA; pero sobre todo, en alteraciones cerebrales de origen vascular, como DS multiinfarto, ictus o traumatismos craneo-encefálicos (40-42).

Si bien en algunos de estos estudios se describe una mejoría de los síntomas en algunos pacientes, en artículos de revisión sobre este medicamento, se consideran insuficientes las evidencias para demostrar de forma concluyente la eficacia de la citicolina en cualquiera de los procesos anteriores. Para estos autores, existe una justificación farmacológica teórica, pero no una evidencia clínica práctica, dado sobre todo, que no se han establecido por ahora sus posibles efectos a largo plazo (26,27)

- El extracto de ginkgo biloba es una mezcla compleja de flavonoides, glucósidos y terpenos, que se presenta como activador metabólico y con propiedades hemorreológicas (vasoregulador, incrementador del flujo sanguíneo, antiagregante plaquetario, protector de las paredes capilares); indicado para el tratamiento de insuficiencia vascular cerebral y periférica y sus manifestaciones funcionales (25,43).

A pesar de la amplia bibliografía disponible sobre el mismo, son pocos los estudios realizados bajo una metodología adecuada. Los estudios iniciales en alteraciones cerebrales seniles inespecíficas dieron resultados poco claros; y en estudios posteriores se ha mostrado superior al placebo en pacientes con síntomas moderados-leves de insuficiencia cerebrovascular, mejorando parcialmente y de forma subjetiva la sintomatología en los mismos (memoria próxima/función mental); pero probablemente no se obtengan buenos resultados en pacientes más graves. Además no quedan

claras cuestiones importantes como la pauta de tratamiento más eficaz (25,43). En cualquier caso, hasta ahora no se han descrito efectos adversos graves asociados a su uso (Tabla IV) (25,43).

No se han encontrado diferencias significativas con la co-dergocrina en estudios comparativos con ésta; y algunos autores proponen la realización de más estudios bien diseñados para clarificar su eficacia definitiva en estos procesos, dada además la subjetividad de los métodos de evaluación empleados hasta la fecha (27,28).

En base a sus propiedades hemorreológicas, el extracto de ginkgo biloba se ha estudiado también en alteraciones vasculares periféricas de distinto tipo. En los dos únicos ensayos clínicos localizados con metodología aceptable sobre su uso en claudicación intermitente, se obtuvieron resultados prometedores, aunque difícilmente extrapolables a la práctica clínica por problemas de dosificación (43,44).

En revisiones recientes sobre este medicamento, se concluye que a pesar de haber sido estudiado en el tratamiento de la claudicación intermitente y otras situaciones, su eficacia no ha sido definitivamente determinada; siendo la información insuficiente para poder establecer recomendaciones sobre su uso en cualquiera de ellas (25,43,44).

- No es posible realizar ningún análisis de otros agentes del grupo con mecanismos de acción mixtos, como pirsudanol, piritinol, trimetazidina, dihidroergocristina mesilato, vincamina, vinburnina, cetiedilo o henciclano, dada la escasez de información disponible sobre los mismos.

CONCLUSIONES

- Los vasodilatadores periféricos, agentes vasoactivos y activadores cerebrales, constituyen un grupo de medicamentos numeroso y heterogéneo en sus indicaciones, estructura y mecanismo de acción, que hacen muy difícil su evaluación; y la información disponible sobre la mayoría de ellos es tan escasa, que no permite valorar su posible papel en la terapéutica.

- No existe documentación bibliográfica que avale el uso de ninguno de estos medicamentos para mejorar la función intelectual en ancianos sin DS establecida; ni hay evidencias suficientes de su utilidad en alteraciones cerebrovasculares.

- El uso de medicamentos con acción exclusiva vasodilatadora se considera actualmente injustificado en cualquiera de las indicaciones propuestas, pudiendo llegar a ser incluso perjudicial para algunos pacientes.

- Algunos medicamentos del grupo, han mostrado su capacidad para mejorar la sintomatología en pacientes con EVP (pentoxifilina, naftidrofurilo, buflomedilo) o con DS de distinto origen (co-dergocrina, piracetam, citicolina, extracto de ginkgo biloba, nicergolina). Sin embargo, no está claro su efecto sobre el estado general de los pacientes o sobre el pronóstico de dichas enfermedades, y en definitiva, queda por establecer su eficacia cualitativa y cuantitativa real en el tratamiento de las mismas. Dichos medicamentos podrían considerarse útiles en determinados pacientes (con EVP o DS) como tratamiento paliativo, pero en ningún caso deberían utilizarse de forma indiscriminada en la práctica clínica.

- No parece razonable que medicamentos que nunca han demostrado definitivamente su eficacia terapéutica, permanezcan comercializados y se sigan prescribiendo de forma indiscriminada en la práctica clínica; máxime cuando se es consciente de la falta de eficacia de muchos de ellos.

Tabla IV: PRINCIPALES REACCIONES ADVERSAS (RAM) ASOCIADAS AL USO DE VASODILATADORES PERIFÉRICOS / ACTIVADORES CEREBRALES / AGENTES VASOACTIVOS

MEDICAMENTOS	TIPO RAM	FRECUENCIA ^(*) APROXIMADA(%)
Pentoxifilina	Molestias gastrointestinales (nauseas, vómitos y otros).	0,1-25 (#)
	SNC (vértigo, cefalea, temblor, confusión, insomnio).	0,1-2
	Oculares (visión borrosa, conjuntivitis, escotoma).	< 1
	Otras: hematológicas, cardiovasculares, respiratorias, dermatológicas.	< 0,3
Naftidrofurilo	Dermatológicas	1-4
	Molestias gastrointestinales	1-10
	CNC (cefaleas, vértigos, insomnio).	ocasional
	Disfunción hepática	ocasional
	Alteración conducción cardíaca	ocasional
Buflomedilo	Cefaleas, vértigos	5-15
	Náuseas	
	Dermatológicas	
Co-dergocrina	Molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos y otras)	ocasional
	Hipotensión, bradicardia moderada	ocasional
	Congestión nasal	ocasional
	Rubefacción	ocasional
	Cefaleas, visión borrosa, vértigo	ocasional
	SNC, otros	ocasional

Extracto de ginkgo biloba	Molestias gastrointestinales	ND
	Cefaleas	ND
	Dermatológicas, alérgicas	ND
Piracetam	Molestias gastrointestinales	ND
	SNC: agitación, nerviosismo, cefaleas, insomnio	5
Citicolina	Hipotensión, bradicardia, traquicardia	0,6
	Cefaleas	40 (§)
	SNC, otros (vértigos, fatiga, temblor)	ocasional
	Molestias gastrointestinales	4
	Disfunción hepática	ocasional
Nicergolina	Hipotensión, síncope, bradicardia	ocasional
	SNC (insomnio, agitación, vértigos, somnolencia)	ND
	Molestias gastrointestinales	ND
	Dermatológicas	ND
Pirisudanol	Agitación	ND
Piritinol	Agitación	ND
	Molestias gastrointestinales	ND
	Dermatológicas	ND
Vincamina	Somnolencia	ND
	Molestias gastrointestinales	ND

ND= No hay datos disponibles

(*)= Datos puntuales de distintas fuentes

(#)= Valores muy discrepantes en la literatura.

(§)= Datos en pacientes sanos. No descrito en E. clínicos.

(Modificada de 2, 10, 19)

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Vasodilatadores periféricos: situación actual. Bol Ter Andal 1987; 4(10):37-9.
- 2- Tognoni et al. *Brain tonics*. Drug Dis Doct 1990; 3:79-86.
- 3- Dordain G. "Vasodilateurs cérébraux"?. *Tout au plus de petits psychostimulants*. Rev Presc 1988; 8(71):21-5.
- 4- *Prescription des vasoactifs*. Rev Presc 1994; 14(142):416-8.
- 5- Shub C. *Medical treatment of intermittent claudication*. Hosp Formul 1991; 26:575-81.
- 6- Bardelay G. *La place (limitée) des médicaments "vasoactifs" dans la claudication intermittente*. Rev Presc 1991; 11(103): 32-5.
- 7- *Do drugs help intermittent claudication?*. Drug Ther Bull 1990; 28(1):1-2.
- 8- Chesi G et al. *Claudicatio intermittens: quale terapia?*. Inf Farm 1993; 17(1):15-23.
- 9- Halperin JL. *Peripheral vascular disease: Medical evaluation and treatment*. Geriatrics 1987; 42(11):47-61.
- 10- *Medicaments utilisés dans le traitement symptomatique des affections ischémiques périphériques chroniques (Arthériopathies oblitérantes des membres inférieurs)*. Folia Pharmacother Fiche de Transparence 1992; (7):1-8.
- 11- Lehert P et al. *Naftidrofuryl in intermittent claudication: a retrospective analysis*. J Cardiovasc Pharmacol 1994; 23(Suppl 3):S48-S52.
- 12- *Nafronyl* (Drug Evaluation Monographs) in Gelman CR et al (eds): Drugdex Information System. Micromedex, Inc., Englewood, Colorado. Vol 83. 1995.
- 13- *Pentoxifylline* (Drug Evaluation Monographs) in Gelman CR et al (eds): Drugdex Information System. Micromedex, Inc., Englewood, Colorado. Vol 83. 1995.
- 14- *Raynaud's disease* (Drug Consults) in Gelman CR et al (eds): Drugdex Information System. Micromedex, Inc., Englewood, Colorado. Vol 83. 1995.
- 15- Roath S. *Management of Raynaud's phenomenon. Focus on newer treatments*. Drugs 1989; 37:700-12.
- 16- Hershenson FM et al. *Drug development for senile cognitive decline*. J Med Chem 1986; 29(7):1125-30.
- 17- Cooper JK. *Drug treatment of Alzheimer's disease*. Arch Intern Med 1991; 151:245-9.
- 18- Volger BW. *Alternatives in the treatment of memory loss in patients with Alzheimer's disease*. Clin Pharm 1991; 10:447-56.

- 19- *Medicaments utilisés pour le traitement symptomatique de l'altération dégénérative des fonctions cognitives et affectives survenant au cours du vieillissement*. Folia Pharmacoter Fiche de Transparence 1992; (6):1-12.
- 20- *Alzheimer's disease - Etiology and treatment* (Drug Consults) in Gelman CR et al (eds): Drugdex Information System. Micromedex, Inc., Englewood, Colorado. Vol 83. 1995.
- 21- Bartus RT. *Drugs to treat age-related neurodegenerative problems. The final frontier of medical science?*. J Am Geriatr Soc 1990; 38:680-95.
- 22- *Drugs for Alzheimer's disease*. Drug Ther Bull 1990; 28(11):42-4.
- 23- Hopwood MJ et al. *Drug treatment in Alzheimer's disease*. Aust J Hosp Pharm 1994; 24(2):190-3.
- 24- *Ergoloid mesylates* (Drug Evaluation Monographs) in Gelman CR et al (eds): Drugdex Information System. Micromedex, Inc., Englewood, Colorado. Vol 83. 1995.
- 25- Wanke LA. *Ginkgo biloba - Therapeutic uses* (Drug Consults) in Gelman CR et al (eds): Drugdex Information System. Micromedex, Inc., Englewood, Colorado. Vol 83. 1995.
- 26- *Citicoline* (Drug Evaluation Monographs) in Gelman CR et al (eds): Drugdex Information System. Micromedex, Inc., Englewood, Colorado. Vol 83. 1995.
- 27- *Citicoline: pas d'activité clinique démontrée*. Rev Presc 1993; 13(135):647.
- 28- Wityk RJ et al. *Ischemic stroke: Today and tomorrow*. Crit Care Med 1994; 22:1278-93.
- 29- American College of Physicians. *Guidelines for medical treatment for stroke prevention*. Ann Intern Med 1994; 121:54-5.
- 30- Skelton WP et al. *Alzheimer's disease. Recognizing and treating a frustrating condition*. Postgrad Med 1991; 90:33-41.
- 31- Gottfries CG. *Therapy options in Alzheimer's disease*. Br J Clin Pharmacol 1994; 48(6):327-30.
- 32- Wanke LA: *Cognitive enhancer efficacy* (Drug Consult) in Gelman CR et al (eds): Drugdex Information System. Micromedex, Inc., Englewood, Colorado. Vol 83. 1995.
- 33- *Piracetam* (Drug Evaluation Monographs) in Gelman CR et al (eds): Drugdex Information System. Micromedex, Inc., Englewood, Colorado. Vol 83. 1995.
- 34- *Ergoloid Mesylates Therapy of Senility* (Drug Consults) in Gelman CR et al (eds): Drugdex Information System. Micromedex, Inc., Englewood, Colorado. Vol 83. 1995.
- 35- Yamagami S et al. *The clinical efficacy of nicergoline against psychotic symptoms in dementia*. Curr Ther Res 1992; 51(4):529-35.
- 36- Battaglia A et al. *Nicergoline in mild to moderate dementia. a multicenter, double-blind,*

- placebo-controlled study. J Am Geriatr Soc 1989; 37:295-302.*
- 37- Nicergoline Cooperative Study Group. *A double-blind randomized study of two ergot derivatives in mild to moderate dementia. Curr Ther Res 1990; 48(4):597-610.*
- 38- *Nicergoline* (Drug Evaluation Monographs) in Gelman CR et al (eds): Drugdex Information System. Micromedex, Inc., Englewood, Colorado. Vol 83. 1995.
- 39- Axonyl®. Geram®. *Rev Presc 1990; 10(99):333-4.*
- 40- Muratorio A et al. *A neurotropic approach to the treatment of multi-infarct dementia using L-alfa-glycerolphosphorylcholine. Curr Ther Res 1992; 52(5):741-51.*
- 41- Frattola et al. *Multicenter clinical comparison of the effects of choline alfoscerate and cytidine diphosphocholine in the treatment of multi-infarct dementia. Curr Ther Res 1991; 49(4):683-93.*
- 42- Cucinotta D et al. *Comparison of sulfomucopolysacharides and cytidine diphosphocholine in the treatment of multi-infarct dementia. Curr Ther Res 1988; 43(1):12-20.*
- 43- Kleijnen J et al. *Ginkgo biloba. Lancet 1992; 340:1136-9.*
- 44- *Tanakan® dans l'artériopathie des membres inférieurs? Rev Presc 1992; 12(116):131-2.*