

Informe Area Farmacológica



Martín Cañas
Héctor Buschiazso

Vasodilatadores Cerebrales

Los términos de Vasodilatadores cerebrales, Agentes Vasoactivos, Activadores cerebrales, y otros se utilizan para definir a un grupo de medicamentos numeroso y heterogéneo en cuanto a su estructura, mecanismo de acción e indicaciones, que incluye más de 30 principios activos comercializados y distribuidos en subgrupos terapéuticos diferentes.

A pesar de la inconsistencia de los conocimientos disponibles y la ausencia de argumentos que avalen la eficacia terapéutica, este grupo de medicamentos es uno de los de mayor consumo en Argentina y en varios países europeos en los últimos años .

INTRODUCCION

Aspectos Fisiológicos de los Vasodilatadores

La sangre llega al cerebro a través de la arteria carótida interna y de las arterias vertebrales, estas últimas forman la arteria basilar, que al unirse a las ramas de las carótidas internas forma el polígono de Willis. Lo sobresaliente de la circulación sanguínea cerebral es que realiza dentro de una

estructura rígida, el cráneo. Por lo tanto, todo aumento del influjo arterial por vasodilatación debe acompañarse de un proporcional aumento del eflujo venoso, por eso el flujo cerebral normal es muy constante (a diferencia de otros tejidos), siendo de 55 ml/ minuto/ 100 gramos de tejido (1 -2). La

mayoría de las técnicas de medida se basan en el método de Fick (3)- mediante el uso del óxido nitroso (N₂O), y el principio es similar al

usado para medir flujo sanguíneo coronario. También existen los métodos con sustancias radiactivas (4,5).

Regulación del flujo sanguíneo cerebral:

De todos los tejidos el SNC es el menos tolerante a la isquemia, la interrupción de la circulación total al cerebro hace perder la conciencia en 5 segundos, y la isquemia por varios minutos produce daños Irreparables. En presencia de cambios de la presión arterial el cerebro posee sistemas regulatorios LOCALES y REFLEJOS, que permiten controlar inmediatamente el flujo sanguíneo en forma

constante, y a su vez origina estímulos para regular la presión arterial sistémica. Por ejemplo si se eleva la presión intracraneal se produce un aumento de la presión arterial sistémica, como ocurre en los tumores cerebrales expansivos con el fin de mantener el flujo sanguíneo cerebral en las zonas afectadas o isquémicas (6).

a- Factores nerviosos en la regulación del flujo:

El sistema simpático (noradrenérgico) acompaña a las arterias carótidas internas y vertebrales y su estímulo produce, al menos, una vasoconstricción mínima. El estado de vasoconstricción severa y constante depende

primariamente de factores metabólicos locales. Los vasos reciben fibras parasimpáticas del nervio facial y su estimulación produce vasodilatación (7,8).

b- Factores metabólicos en la regulación del flujo:

En los últimos años ha quedado demostrada una relación muy estrecha entre la actividad metabólica regional y el flujo sanguíneo regional. El movimiento de una mano ocasiona un aumento del flujo en la zona proyectada de la mano en el SNC. También recientemente se ha demostrado que la captación de glucosa está relacionada con la actividad regional neuronal. El mediador entre el metabolismo cerebral y el flujo sanguíneo no ha podido ser establecido, aunque existen importantes factores: el pH, potasio y adenosina (9,10) El aumento en la tensión arterial de dióxido de carbono (PaCO₂) origina una importante y máxima vasodilatación, inhalar CO₂ al 7%

produce un aumento al doble del flujo sanguíneo cerebral, lo contrario produce la hiperventilación.

Los cambios producidos por el CO₂ sobre la resistencia arteriolar son mediante alteraciones en el pH perivascular. Sin embargo existe difusión del CO₂, desde el vaso o desde la neurona, no así la difusión de hidrogeniones de la sangre debido a la barrera hematoencefálica. Los vasos sanguíneos se dilatan cuando aumentan las concentraciones hidrogeniones, disminución del pH, y con estímulos eléctricos o aumento de la hipoxia (11).

El aumento de iones potasio, estimulación eléctrica o convulsiones, produce aumentos rápidos de flujo sanguíneo cerebral. También en los periodos de hipoxia isquémica y aumento de los niveles de adenosina, siendo esta un dilatador potente.

La autorregulación es excelente en condiciones normales y en sujetos que no padecen hipertensión crónica. Por debajo de

60 mmHg disminuye el flujo y se produce síncope, por encima de 160 mmHg puede producirse aumento de la permeabilidad vascular y edema cerebral.

Existen muchas más evidencias para suponer que las mayores responsabilidades sobre la regulación del flujo descansan sobre los mecanismos metabólicos, más que sobre los miógenos.

Análisis general sobre el uso de los vasodilatadores

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. 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 (7,12).

*Las indicaciones atribuidas a estos medicamentos, **utilizados muchas veces como placebos**, son numerosas, variadas y mal definidas, aunque suelen ser coincidentes;* 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 (13).

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, y escaso número de pacientes. Por todo ello, los datos son en muchos casos insuficientes para poder establecer su papel en la terapéutica; y cuando menos, los datos resultan a veces confusos y contradictorios (12).

También es cierto, que en comparación con fármacos de otros grupos terapéuticos existen menos ensayos clínicos bien diseñados, con la excepción del mesilato de dihidroergotoxina del que existen estudios abundantes, aunque contradictorios, lo que no permite llegar a conclusiones definitivas. (20,24)

El uso indiscriminado de vasodilatadores podría explicarse de una parte, por la propia vaguedad de sus indicaciones; y de otra, por estar orientados principalmente al tratamiento de ancianos, que constituyen un sector del mercado farmacéutico amplio y en progresivo aumento (12).

Por todo ello los vasodilatadores cerebrales y periféricos se han convertido en modelos de prescripción irracional, hasta el punto de que ciertos sectores han perdido toda pretensión de objetividad en su evaluación y son utilizados por otros como indicadores de prescripción de baja calidad. A pesar de ello, es, uno de los grupos terapéuticos más prescritos. (14)

Las dificultades de evaluar realmente la eficacia de todos los vasodilatadores existentes, especialmente en su acción sobre áreas cognitivas de la memoria y del comportamiento y sus trastornos patológicos: insuficiencia vascular degenerativa, aterosclerótica, etc., difíciles de diferenciar de aquellas perturbaciones socio-afectivas, conduce a que sea indispensable el diagnóstico preciso, nada fácil de realizar, antes de extraer conclusiones definitivas con el uso clínico de las drogas vasodilatadoras. (7, 8, 9).

Los estudios realizados en muchos países (Estados Unidos o europeos) sobre la real eficacia de estas drogas vasoactivas, han dado solamente algunos resultados sintomáticos (7, 10); ello ha conducido a que dichos países hayan desistido de mantener en su arsenal médico este tipo de drogas (Países Escandinavos, Holanda, etc.) (7).

Los vasodilatadores cerebrales mejorarían por diferentes mecanismos el flujo cerebral actuando sobre las arterias cerebrales, como en el resto de los vasos corporales. Se plantea que no sólo las arterias rígidas por placas ateromatosas no responden a los vasodilatadores, sino que el vasoespasmo tampoco respondería usualmente a la de terapéutica vasodilatadora. (9).

Normalmente, tras un ictus se desarrolla una hiperemia reactiva en la zona lesionada o a su alrededor (a causa de cambios metabólicos originados por la isquemia). La liberación de CO₂ da lugar a vasodilatación, lo que se sigue de una disminución del flujo de sangre dirigido a la zona lesionada, debido a un fenómeno de robo vascular ocasionado por el incremento del flujo en las demás regiones cerebrales (que no lo necesitan), de modo que los vasodilatadores cerebrales podrían incluso producir más efectos indeseados que deseados en los pacientes apopléticos.

Los vasodilatadores producen vasodilatación cerebral y dan lugar a un incremento del flujo cerebral, pero no altera el curso clínico de los pacientes con ictus. Por otra parte, es difícil diferenciar las eventuales variaciones del curso clínico de los posibles efectos de un fármaco (por lo que son necesarios ensayos clínicos de duración suficientemente larga).

El término pacientes "seniles" es poco preciso. La demencia senil es un trastorno atrófico caracterizado desde un punto de vista anatomopatológico por atrofia selectiva de la sustancia gris y pérdida neuronal que comienza en las regiones parietal, frontal y del hipocampo, acompañada de la aparición de "placas seniles" y de degeneración neurofibrilar. No tiene nada que ver con la arteriosclerosis cerebral, a pesar de que los términos "engrosamiento arterial" y "senilidad" son considerados sinónimos para los profanos y para algunos profesionales.

Los estados confusionales raramente están relacionados con arteriosclerosis, y generalmente se deben a factores tóxicos, psicológicos y metabólicos.

Por lo tanto, la disminución del flujo sanguíneo cerebral asociada a la degeneración neuronal no es la causa del cuadro, sino una de sus consecuencias

Estas drogas presentan además efectos adversos tales como parkinsonismo (flunarizina, cinnarizina), depresión, hipotensión ortostática, propensión a las caídas (dihidroergotina entre otras) (12,13,14,15,16,17,18).

Por todo lo expuesto, se sugiere NO UTILIZAR los vasodilatadores cerebrales como drogas de primera línea para el tratamiento de las insuficiencias vasculares por aterosclerosis o espasmo ya que quedan grandes dudas acerca de la eficacia de éstas para dicho tratamiento.

En los últimos años, frente a la incapacidad real de ubicación por sus mecanismos de

acción, estas drogas han merecido diferentes análisis al respecto y por lo tanto distintas indicaciones.

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 (12). Las asociaciones no se justifican en ningún caso (13).

En los esquemas siguientes se enumera (sin ser exhaustivo) lo encontrado en diferentes publicaciones sobre las probables acciones e Indicaciones de los vasodilatados.

1- Acciones Propuestas para los vasodilatadores(7)

Los vasodilatadores cerebrales y periféricos son un conjunto de medicamentos muy heterogéneo que tienen en común la capacidad de producir vasodilatación cerebral o periférica por mecanismos muy diferentes :

bloqueante alfa, estimulante beta, relajación del músculo liso. Para algunos de ellos se reclama además la capacidad de estimular el metabolismo cerebral, otros poseen propiedades hemorreológicas.

Las acciones propuestas se resumen en el siguiente esquema

Hemodinámicas

- Vasodilatación
- Aumento del débito sanguíneo, de la microcirculación de la circulación suplementaria
- Regulación tensional
- Antivasoconstrictor

Metabólicas

- Oxigenador y mejor consumo de glucosa y ATP cerebral
- Acción sobre astrocitos y neuronas

Antiagregante plaquetario

Neurotransmisión mono-aminérgica

Deformación eritrocitaria

Plasticidad neuronal

Acción antagonista sobre los canales de calcio

Acción sobre radicales libres

2- Indicaciones Propuestas para las Moléculas Vasoactivas (7)

Hemorragia cerebral

Infarto cerebral y medular

Hemorragia meníngea

Traumatismos craneanos y meníngeos

Intervenciones neuroquirúrgicas

Déficit visual

Déficit auditivo

Trastornos vestibulares

Alcoholismo

Estados depresivos

Trastornos del Carácter

Debilidad

Senilidad

Insuficiencia vascular cerebral

Demencia multiinfarto

Enfermedad de Alzheimer

Clasificación de los Vasodilatadores Cerebrales por su Mecanismo de Acción

inhibidores de la entrada de calcio	Flunarizina Cinarizina Nicardipina Nimodipina
Drogas de acción directa	Xantinas Pentoxifilina Acido Nicotínico Papaverina
Inhibidores de la agregación plaquetaria	Pentoxifilina buflomedil
Agonistas de los receptores histamínicos	Betahistina
Bloqueantes de los adrenerreceptores alfa	Dihidroergotoxina Nicergolina Buflomedil
Drogas con mecanismo de acción no claramente establecido	Naftidrofurilo Cinapazida Vinpocetina Vincamina
Fármacos con actividad colinérgica Activadores metabólicos(nootropos)	Citicolina Piracetam

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 basada en trabajos científicos 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 demencia senil establecida; ni hay evidencias

suficientes de su utilidad en alteraciones cerebrovasculares. (19,20,21,22,23)

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

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.

No parece razonable que medicamentos que nunca han demostrado definitivamente su eficacia terapéutica se sigan prescribiendo de forma indiscriminada en la práctica clínica.

Antes de utilizar un vasodilatador cerebral hay que considerar que:

- 1- Son necesarios estudios en pacientes seleccionados con criterios diagnósticos claros de demencia senil, depresión, encefalopatía metabólica y demencia multiinfarto;
- 2- En cuanto a los aspectos asistenciales, se deben identificar todas las causas tratables de sintomatología confusional, depresión y otras alteraciones neurológicas frecuentes en personas de edad avanzada: (1) identificar y tratar las alteraciones metabólicas (anemia, hipotiroidismo, hipercalcemia); (2) evaluar la posible neurotoxicidad de los fármacos tomados por el paciente; (3) normalizar la presión arterial; (4) descartar la presencia de un tumor cerebral (según la evolución clínica) (más frecuente el meningioma); (5) tratar la depresión; (6) tratar las eventuales infecciones.
- 3- El uso de un fármaco inactivo pero del que se cree que es eficaz en todos los pacientes con estados confusionales puede retrasar una valoración mejor definida, que puede identificar causas que merezcan un tratamiento específico

BIBLIOGRAFIA

1. Berne-Manhew R M, Lewy N. Fisiología. 1992.Ed. Interamericana.
2. Cook P James I Cerebral Vasodilators, Part I. N Eng J Med 1981;305 :1508-1513.
3. The cardiac and vascular factors that determine systemic blood flow. Circulation Res 1979. 44:739
4. Blomfield D.A. Dye Curves. Baltimore1974, University Park Press.
5. Geen J F. Determinants of sistemic blood flow.. Baltimore, 1979, University Park Press.
6. Kontos M. Regulation of the cerebral circulation. Ann Rey. Physiol 1987;43:397-408
7. Dordain G. 'Vasodilateurs cerebraux?'. *Tout au plus de petits psychostimulants*. Rev Presc1988; 8(71)21-5.
8. Cook P James I Cerebral Vasodilators, Second part. N Eng J Med 1981;305 : 1560-1565.
9. Bevan J A, Bevan R D. Arterial wall changes in chronic Cerebrovasospasms invitro ad in vivo pharmacological evidence. Ann Rev Pharmacol Toxicol 28-311-1988
10. Cook T. Clinical drug trial Alzheimer disease. Ann N Y Acad Sci .1985 444-468
11. WHO. Editorial. La Demence duGrand age: recherche et action.. Rapport Technique. N 730, Geneve, 1986.
12. Anón. Vasodiatadores periféricos.~ situación actual. Bol Ter Andal 1987; 4(10):3 7-9.
13. Anón. Prescription des vasoactifs. Rev Presc 1994; 14(142):416-8
14. Campbell,M; Kennedy,J; Bateman,N; Smith,J; Thomas,S (1994): Cerebral and peripheral vasodilators - markers of poor prescribing quality? PDS 3(suppl 1), S85.
15. Caplan,LR. Drug therapy reviews: vasodilating drugs and their use in cerebral symptomatology. Am J Hosp Pharm 1977.34, 1075-1079.
16. Laporte,JR; Capellá D Useless drugs are not placebos: lessons from flunarizine and cinnarizine. Lancet. 1986; 2:853-854.
17. Meyboom,RHB; Ferrari,MD; Dieleman,BP : Parkinsonism, tardive dyskinesia, akathisia, and depression induced by flunarizine. Lancet .1986; 2: 292.
18. Herkovits E, Mangone C. Efectos Adversos de tipo extrapiramidal y depresivo inducidos por Cinarizina y Flunarizina. Rev Neurol Arg J. 1987; 13(2):131.
19. Florez, J. Dierssen, M. Agentes nootrópicos y los llamados vasodilatadores cerebrales. Información Terapéutica de la Seguridad Social 1994; 18 (8): 169-176.
20. Tognoni et al. *Brain tonics*. Drug Dis Doct 1990; 3:79-86
21. Olin J, Schneider L, Novit A, Luczak S. Hydergine for dementia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software
22. Flicker L, Grimley Evans J. Piracetam for dementia or cognitive impairment (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software.
23. López-Arrieta, Birks J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software.
24. Wanke LA: *Cognitive enhancer efficacy* (Drug Consult) in Gelman CR et al (eds): Drugdex, Information System. Micromedex, Inc., Englewood, Colorado. Vol 87. 1999.

Vasodilatadores CerebralesCañás M, Buschiazzo H O. Femeba Hoy. Noviembre de 2000. Año VI n° 62:8-9