

4.19505

T.O
D/38

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA, PEDIATRIA Y RADIOLOGIA

UTILIZACION HOSPITALARIA DE FARMACOS

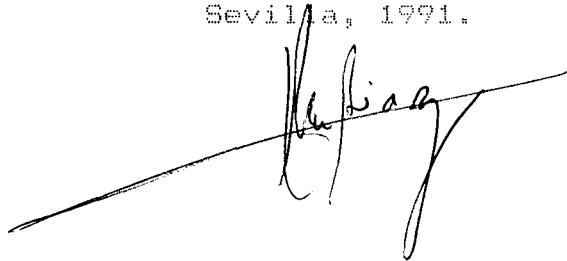
CEREBROACTIVOS EN PACIENTES GERIATRICOS

Análisis de la medicación general asociada

Tesis Doctoral presentada por :

MARIA MANUELA DIAZ BAGUENA

Sevilla, 1991.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. Diaz Baguena', is written over a long horizontal line that extends across the page.



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
 FACULTAD DE MEDICINA
 41009 - SEVILLA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA Y TERAPEUTICA

PROF. DR. JOSE S. SERRANO MOLINA

TELEF. (954) 37 05 78*

INT. 1417

57

34

Serrano Molina

José S. Serrano Molina, Catedrático de Farmacología y Director del Departamento de Farmacología, Pediatría y Radiología de la Universidad de Sevilla

CERTIFICA:

Que D^a M^a MANUELA DIAZ BAGUENA, Licenciada en Medicina y Cirugía ha realizado bajo mi tutela y dirección el trabajo titulado "UTILIZACION HOSPITALARIA DE FARMACOS CEREBROACTIVOS EN PACIENTES GERIATRICOS. ANALISIS DE LA MEDICACION GENERAL ASOCIADA", que considero satisfactorio para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Sevilla, 3 de octubre de 1991.



[Signature]

Prof José S. Serrano Molina



X

Dpto. Farmacología, Pediatría y Radiología
 Facultad de Medicina

16-X-91

5-XI-91

Noiense 1991



[Signature]

EL DEPARTAMENTO,

A mi Familia

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. D. José S. Serrano Molina, Catedrático de Farmacología, por su orientación, consejo y colaboración, sin la cual no hubiera sido posible éste trabajo.

A todo el personal del Departamento de Farmacología, Pediatría y Radiología por las atenciones recibidas durante la realización de éste trabajo.

INDICE

I. INTRODUCCION.	6
1. Envejecimiento cerebral.	7
1.1. Cambios cerebrales seniles.	8
1.2. Alteraciones seniles clínicas y paraclínicas.	10
1.3. Evaluación clínica neurológica del anciano.	10
2. Enfermedades vasculares cerebrales.	12
2.1. Definición.	12
2.2. Etiología.	12
2.3. Epidemiología.	13
2.4. Diagnóstico.	13
2.5. Clasificación.	15
2.6. Tipos de enfermedades vasculares cerebrales agudas.	16
2.6.1. Accidente vascular cerebral.	16
2.6.2. Accidente isquémico transitorio.	16
2.7. Terapéutica.	17
2.7.1. Normas generales.	17
2.7.2. Enfermedades concomitantes.	17
2.7.3. Terapéutica específica.	17
2.7.3.1. Médica.	17
2.7.3.2. Quirúrgica.	20
3. Demencias seniles.	22
3.1. Definición.	22
3.2. Etiología.	22
3.3. Epidemiología.	24
3.4. Diagnóstico.	24
3.5. Clasificación.	31

3.6. Tipos de demencia.	35
3.6.1. Enfermedad de Alzheimer.	35
3.6.2. Demencia multiinfarto.	37
3.6.3. Otras demencias.	38
3.7. Terapéutica.	38
3.7.1. Normas generales.	38
3.7.2. Síntomas concomitantes.	39
3.7.3. Terapéutica específica.	40
3.7.3.1. Fármacos cerebroactivos.	40
3.7.3.2. Nuevas tendencias.	41
3.7.3.2.1. Neurotransmisores y precursores.	41
3.7.3.2.2. Neuropéptidos.	42
3.7.3.2.3. Otras sustancias.	43
3.7.3.3. Otras alternativas terapéuticas.	43
4. Farmacología de los fármacos cerebroactivos.	45
4.1. Acido nicotínico y derivados.	51
4.2. Bametán.	52
4.3. Benciclán.	52
4.4. Betahistina.	53
4.5. Buflomedíl.	54
4.6. Butalamina.	56
4.7. Ciclandelato.	56
4.8. Cinarizina.	57
4.9. Citicolina.	59
4.10. Codergocrina.	64
4.11. Dihidroergocristina.	67
4.12. Extracto de Ginkgo Biloba.	67

4.13. Flunarizina.	70
4.14. Isoxsuprina.	71
4.15. Naftidrofuril.	73
4.16. Nicardipina.	74
4.17. Nicergolina.	77
4.18. Nilidrina.	78
4.19. Nimodipina.	79
4.20. Papaverina y derivados.	82
4.21. Pentoxifilina.	83
4.22. Piracetam.	84
4.23. Piribedil.	87
4.24. Pirsudanol.	88
4.25. Piritinol.	88
4.26. Raubasina.	89
4.27. Suloctidil.	90
4.28. Vinburnina.	90
4.29. Vincamina.	91
5. Problemas en el manejo de los fármacos cerebroactivos.	92
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	94
III. MATERIAL Y METODOS.	97
IV. RESULTADOS.	103
1. Datos generales	104
2. Datos clínicos.	107
3. Medios diagnósticos.	112

4. Diagnósticos.	124
5. Evolución.	126
6. Terapéutica farmacológica general.	130
7. Fármacos cerebroactivos.	155
8. Efectos adversos.	166
V. DISCUSION.	167
VI. CONCLUSIONES.	181
VII. RESUMEN.	185
VIII. BIBLIOGRAFIA.	188
IX. PALABRAS CLAVE.	Medicación cerebroactiva Terapéutica geriátrica Prescripción hospitalaria

I. INTRODUCCION.

1.-ENVEJECIMIENTO CEREBRAL.

Se insiste en la noción o "rotulo cronológico" de envejecimiento cerebral normal (1): "cambios seniles que tienen lugar en personas de edad que no padecen enfermedades francas del sistema nervioso. Parece ser que entre el envejecimiento cerebral normal y el patológico existe un espectro continuo y que las diferencias entre uno y otro son puramente cuantitativas pero no cualitativas. El examen de cerebros de personas de avanzada edad ha demostrado que es posible que conserve las características histológicas y bioquímicas de los cerebros jóvenes (2). Lo común, es que con la edad vayan apareciendo alteraciones de instauración lenta pero de continua evolución, tales como velocidad de aprendizaje, procesamiento de nuevas informaciones, reacción a estímulos simples o complejos, pérdidas sensoriales, fuerza muscular y eficacia motora, cambios posturales, estabilidad y marcha, pérdida cognitiva de distintos grados etc. Sin embargo existen personas nonagenarias o centenarias que no declinan en tales funciones, considerando la ausencia de enfermedad como excepción y la patología como regla general.

No hay una definición universalmente aceptada de envejecimiento (3). Clínicamente es útil considerar tal fase de la vida como aquella en la que aparece reducida la función de órganos y células que conllevan un deterioro de los sistemas integradores. Es llamativo y se ha de tener siempre presente, que el envejecimiento cerebral coincide sincrónica y simultáneamente con el de muchos otros órganos y aparatos de la persona. Entre las

teorías invocadas para explicar el envejecimiento (4), la genética ("genes envejecedores") es preeminente: la edad acumula mutaciones y anomalías cromosómicas que alteran el DNA y RNA de la macromoléculas; los cambios seniles serían una expresión del programa genético; los errores en la duplicación del DNA aumentarían con la edad. Junto con estos factores genéticos se consideran como causas primarias de envejecimiento los factores inducidos por radiaciones ambientales, el aumento de las uniones aldehído en el colágeno y los efectos de los radicales libres resultante de las reacciones de oxidación-reducción (3,4). Como consecuencia de estas causas primarias de envejecimiento, la persona de edad avanzada es propensa a padecer determinadas enfermedades que desde una perspectiva epidemiológica son incuestionablemente edad-dependientes. La demencia Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica pueden ser procesos abiotróficos resultantes de la interacción ambiente-envejecimiento (5). Serían causas secundarias de envejecimiento la arteriosclerosis, enfermedades oportunistas, neoplasias, etc. En suma el envejecimiento cerebral es la consecuencia de un declinar de la reserva neuronal o de los mecanismos de neuroplasticidad.

1.1. CAMBIOS CEREBRALES SENILES.

En la senilidad se registran los siguientes cambios cerebrales (1,2,4):

-Reducción volumétrica (atrofia). Estrechamiento de las circunvoluciones (frontal, temporal y parietal), ensanchamiento de

los surcos corticales (silviano),agrandamiento ventricular (laterales y terciario), pérdida de peso global.

-Pérdida de neuronas corticales (y de sus nucleos y nucleolos) y de otros nucleos (locus coeruleus, sustancia negra,nucleo basal de Meynert).

-Tortuosidad de arteriolas y vénulas.Aumento del diámetro y longitud de capilares.Depósito de amieloide en pared vascular.No obstante la arteriosclerosis contrariamente a la opinión vulgar no es la principal causa del envejecimiento cerebral normal o patológico.

-Pérdida de arborizaciones y espinas dendríticas.Reducción de sinapsis corticales.

-Acumulación de gránulos de liposfucsina en el citoplasma neuronal.Aparición de organélas granulovacuolares citoplasmáticas y dendríticas (hipocampo y neocortex).Presencia de placas neuríticas (seniles) procedentes de agrupamientos de mitocondrias y lisosómas en neuronas agrandas del hipocampo y neocortex.Orillas neurofibrilares que reemplazan el citoesqueleto neuronal degenerado (lesión única de la especie humana).Cuerpos amiláceos esferoides intraastrocíticos subpiales y subependimarios.

-Cambios bioquímicos:Aumento del DNA (proliferación glial). Disminución del contenido de proteínas.Disminución no selectiva ni específica de acetil colina, dopamina, noradrenalina, serotonina, gaba y neuropeptidos hipofisarios.Alteración de las enzimas que sintetizan o degradan los neurotransmisores y neuromoduladores.

1.2.ALTERACIONES SENILES CLINICAS Y PARACLINICAS.

Este apartado incluye (1):

-Alteraciones de tipo cognitivo:rendimiento intelectual disminuido, lentitud en la realización de trabajos de procesamiento de datos (abstracción, percepción, memorización, etc.).

-Relativa conservación de la capacidad verbal.

-Enlentecimiento de diversos patrones de conducta (correr, teclear, reacción a estímulos sensitivos o sensoriales, dificultad para mantenerse con un solo pié, etc.).

-Pérdida de memoria a corto plazo (preservación de la memoria inmediata, evocación de recuerdos a largo plazo, memoria semántica).

-Lentitud para ejecutar cualquier tarea (motora, psicomotora, mental).Dificultad para abordar de forma simultánea dos propósitos.Olvido de nombres de objetos y personas.Inseguridad en la postura o en la marcha.Cambios en los ritmos diurnos y tiempo de sueño.

-Resultados variables e inespecíficos en la medición del flujo sanguíneo cerebral, EEG, brain electrical mapping, potenciales evocados, TAC cerebral, RMN.

1.3.EVALUACION CLINICA NEUROLOGICA DEL ANCIANO.

Una buena historia clínica es de gran importancia.Hay que obtenerla de la manera y en el lugar apropiado y con la ayuda del familiar más próximo al paciente:Hay que ganarse la confianza del paciente, escuchar y preguntar adaptándose a su nivel

sociocultural (6).

El miniexamen del estado mental (7) es útil para una primera valoración sobre la existencia o no de un trastorno de la esfera cognitiva o de funciones cerebrales superiores.

La mayoría de los diagnósticos correctos se logran sobre la base de la historia clínica y del examen físico. Los únicos análisis de laboratorio útiles son las pruebas de la función tiroidea, los estudios hemográficos y los datos bioquímicos. La TAC cerebral es ineludible ante un síndrome de demencia.

Se ha de prestar especial atención a los fármacos que, en una persona de edad, pueden alterar su memoria y razonamiento: digoxina, barbitúricos, benzodiazepinas, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, diuréticos, indometacina y otros AINE, trimetoprim, cimetidina, L-dopa, bromocriptina, anticolinérgicos, neurolepticos, etc.

2.-ENFERMEDADES VASCULARES CEREBRALES.

2.1.DEFINICION.

Son trastornos de la circulación cerebral, en los que una parte o la totalidad del encéfalo presenta transitoria o permanentemente una isquemia o hemorragia.

Tienen un inicio instantáneo en el 33 % de los casos, agudo en el curso de varias horas en el 47 % y en más de 24 horas en el 19 % (8).

2.2.ETIOLOGIA.

Los mecanismos involucrados en su producción quedan resumidos de la siguiente manera:

1) Alteración de los vasos sanguíneos intra o extracraneales

Trombosis

Embolia

Compresión extrínseca (anomalía ósea cervical, tumor, hematoma subdural)

Disección de la pared arterial (espontánea, postraumática)

Vasoespasmos (migraña, hemorragia subaracnoidea, traumatismo)

2) Alteración de la presión de perfusión sanguínea con indemnidad de la pared vascular (hipotensión, bajo gasto cardíaco)

3) Alteración de la composición de la sangre, con indemnidad de la pared vascular y de la presión de perfusión

Viscosidad (policitemia)

Gases (intoxicación por CO, metahemoglobinemia, anemia)

Citología anormal (células neoplásicas)

Glucosa (hipoglucemia)

Electrolitos (hiponatremia)

Trastornos de la coagulación (coagulación intravascular
diseminada)

Proteínas (disproteinemias)

2.3.EPIDEMIOLOGIA.

Es una de las patologías neurológicas más frecuentes, siendo la tercera causa de mortalidad en la población occidental, después de las enfermedades cardiovasculares y cáncer. Su incidencia es de 200 nuevos casos por 100.000 habitantes y año; Su prevalencia es de 600 casos por cada 100.000 habitantes (9). La casi totalidad de las entidades nosológicas de la patología vascular cerebral son valoradas inicialmente en los servicios de urgencias hospitalarios, debido al inicio habitualmente agudo y grave del cuadro clínico, precisando el ingreso hospitalario debido a:

- Edad avanzada de los pacientes .
- Existencia de otras enfermedades concomitantes (hipertensión, cardiopatía, diabetes, etc.).
- Gravedad de la situación clínica neurológica.
- Complejidad de los medios diagnósticos y tratamiento.
- Existencia de complicaciones neurológicas o sistémicas en el estadio agudo (10).

2.4.DIAGNOSTICO.

Para etiquetar el proceso como vascular se ha de investigar lo

siguiente:

- Existencia de factores de riesgo (hipertensión, cardiopatía, diabetes).

- Accidentes isquémicos transitorios previos.

- Factores desencadenantes (cambios posturales bruscos, traumatismos cervicales, toma de anticoagulantes orales, etc.).

- Síntoma inicial y aparición de nuevos síntomas o signos durante las primeras horas.La patología vascular cerebral hemorrágica se inicia casi siempre de modo instantáneo, mientras que la isquémica suele instaurarse en el curso de varios minutos u horas.

Hemos de buscar una aproximación diagnóstica en el origen del proceso, ya que la distinción entre isquemia o hemorragia es de gran importancia clínica y terapéutica, condicionando los siguientes aspectos:

- Exploraciones complementarias.Exámenes hematológicos (hematíes, recuento y fórmula leucocitaria, plaquetas, hemoglobina y VSG), exámenes bioquímicos (glucemia, urea, creatinina, transaminasas, proteinograma, colesterol y triglicéridos, sodio, potasio, calcio, equilibrio ácido-base, proteinuria), estudio básico de coagulación, test serológico de sífilis (FTAabs), radiografías simples de cráneo y tórax, EKG, TAC.La TAC es el único método que permite en la gran mayoría de los casos establecer el diagnóstico correcto de infarto o hemorragia cerebral, valorando su extensión, localización, lesiones asociadas y diferenciándolas de otras lesiones.

La RMN se practica en los casos en los que el TAC sea normal en

las primeras 48 horas, en pacientes con clínica sugestiva de infarto cerebral lacunar y en pacientes con sospecha clínica de infarto cerebeloso o de tronco cerebral (11).

•Complicaciones: resangrado, vasoespasmo o nuevo infarto cerebral.

•Tratamiento médico o quirúrgico.

•Pronóstico evolutivo.

2.5.CLASIFICACION.

-Del servicio de geriatría.Hospital Cruz Roja.

a) AVC.

b) ALT.

c) EVCC (enfermedad vascular cerebral crónica)

- Simple.

- Con focalidad neurológica:

•Síndromes lacunares, pseudobulbares, etc.

•AVC residual.

- Cuadros demenciales.

-Según OMS:

430. Hemorragia subaracnoidea.

431. Hemorragia cerebral.

432. Oclusión de las arterias precerebrales.

433. Trombosis cerebral.

434. Embolia cerebral.

435. Espasmo de las arterias cerebrales.

436. Enfermedad vasculocerebral mal definida.

437. Enfermedad vasculocerebral isquémica generalizada.

438. Secuelas de enfermedades vasculocerebrales.

2.6.TIPOS DE ENFERMEDADES VASCULARES CEREBRALES AGUDAS.

2.6.1.ACCIDENTE VASCULAR CEREBRAL (AVC).

Es el conjunto de manifestaciones clínicas de instauración instantánea aguda o subaguda, que aparecen como consecuencia de la alteración cuantitativa o cualitativa del aporte circulatorio a un determinado territorio encefálico, determinando un déficit neurológico de más de 24 horas de duración.

Las manifestaciones clínicas iniciales pueden evolucionar hacia la mejoría, el empeoramiento (AVC progresivo o en evolución) o permanecer estables (AVC estables). Cuando el cuadro clínico del AVC tiene una duración inferior a tres semanas, se denomina déficit neurológico isquémico reversible (RIND), denominándose AVC completo o permanente cuando tiene una duración superior a tres semanas.

2.6.2.ACCIDENTE ISQUEMICO TRANSITORIO (AIT).

Es una alteración episódica y focal de la circulación cerebral que determina la aparición de trastornos neurológicos subjetivos u objetivos, de breve duración, generalmente unos minutos y con recuperación completa de la función neurológica alterada en el curso de las 24 horas siguientes al inicio del cuadro clínico (12,13).

Constituyen con frecuencia la primera manifestación de la enfermedad vascular cerebral, susceptible de un tratamiento adecuado.

El 5 % de los AIT evolucionará hacia un infarto cerebral en el primer año que sigue al ataque y el 50 % lo hará en el curso de los cinco años siguientes (14).

2.7. TERAPEUTICA.

2.7.1. NORMAS GENERALES.

-Control de constantes vitales, vigilancia del nivel de consciencia, aspiración de secreciones, cambios posturales, nutrición adecuada.

2.7.2. ENFERMEDADES CONCOMITANTES.

El tratamiento y el pronóstico del paciente se puede ver condicionado por la presencia de otras enfermedades acompañantes, por lo que ya en la primera fase debe observarse si existen alteraciones cardiovasculares (infarto de miocardio, valvulopatías, arritmias, hipertensión), enfermedades respiratorias, anemia, policitemia, diabetes, trastornos de la función renal.

2.7.3. TERAPEUTICA ESPECIFICA.

2.7.3.1. MEDICA.

- Anticoagulantes.

Dosis totales de anticoagulación (heparina sódica / acenocumarina) están indicadas en :AIT de causa cardíaca (durante tres meses o indefinidamente según la cardiopatía), en infarto cerebral progresivo o en evolución (durante el ingreso hospitalario de la fase aguda) y en el infarto cerebral embólico

de origen cardiaco (durante tres meses o indefinidamente según la cardiopatía). Si se repiten AIT inexplicados se pasará a una anticoagulación oral (15).

La dosis profiláctica (heparina cálcica) está indicada en todo paciente con patología vascular cerebral, excepto en la hemorragia subaracnoidea, con déficit motor grave, mientras esté inmovilizado en cama.

Las contraindicaciones del tratamiento anticoagulante son: edad superior a 70 años, embarazo, hepatopatía, discrasias sanguíneas hemorragíparas, hipertensión arterial superior a 180/110, úlcera gastroduodenal activa, insuficiencia renal y alcoholismo. Potencian la actividad anticoagulante: salicilatos, pirazolonas, sulfamidas, alopurinol, cimetidina, clofibrato y otros hipolipemiantes, neomicina. Por el contrario, los barbitúricos, anticonceptivos orales, glutetínida, griseofulvina y la ingesta rica de alimentos en vit. K (verduras) disminuyen la actividad anticoagulante. El consumo de bebidas alcohólicas potencia la actividad anticoagulante

- Antiagregantes plaquetarios.

Están indicados en todos los pacientes con infarto cerebral que no precisen tratamiento anticoagulante, o al finalizar el mismo y en todos los pacientes que han experimentado un AIT.

Los más utilizados son el AAS solo (325 mg/día) o asociado a dipiridamol (75 mg 3 veces al día) y la ticlopidina (250 mg 2 veces al día).

- Fármacos antiedema cerebral.

Tanto los esteroides (dexametasona) como los agentes

hiperosmolares (manitol) son discutidos (16), por lo deben emplearse en pacientes con infarto cerebral, cuando existe una alteración de signos vitales (nivel de vigilancia, frecuencia cardíaca o respiratoria) o evidencia de su alteración inmediata, como afección hemisférica contralateral, signos de afección del tronco cerebral en las lesiones hemisféricas o rigidez de descerebración, que traducen la existencia de una herniación cerebral.

- Fármacos para la prevención del daño celular isquémico.

• Mejor tolerancia a la isquemia.

Además de la hipotermia, los barbitúricos a través de la disminución del consumo de oxígeno y bajo condiciones experimentales pueden reducir el tamaño del infarto. Sin embargo, el uso de los mismos parece no tener ninguna influencia sobre la mortalidad ni sobre la gravedad de las manifestaciones neurológicas, lo que hace poco recomendable su uso.

• Aumento del flujo cerebral.

A través del mismo se han involucrado: a) fármacos vasodilatadores/activadores metabólicos, con un efecto favorable sobre la función cerebral en la experimentación animal, pero con una efectividad clínica escasamente detectable, b) disminución de la viscosidad sanguínea, c) morfomodificación del hematíe y d) anticoagulación.

• Prevención del daño celular secundario.

Entre los más destacados figuran: control del edema, control de la lactoacidosis, neutralizadores de radicales libres, prostaglandinas, inhibidores de neurotransmisores y

calcioantagonistas.

2.7.3.2. QUIRURGICA.

a) Arterial.

• Extracraneal (endarterectomía/bypass).

Esta indicada en accidentes isquémicos transitorios de edad inferior a 60 años, sin patología sistémica grave, con estenosis o placa ulcerada de la arteria carótida interna (endarterectomía), u oclusión de un tronco arterial supraaórtico determinante de fenómeno de robo (bypass).

• Intracraneal.

En las hemorragias subaracnoideas secundarias a rotura de aneurisma o angioma.

b) Evacuación de colección hemática.

• Intracerebral.

Solo en los hematomas lobares o de cerebelo cuando empeora clínicamente.

• Subdural.

Cuando existe déficit neurológico importante.

• Extradural.

Cuando existe déficit neurológico importante.

c) Derivación ventricular.

En hemorragia subaracnoidea o intraventricular con hidrocefalia aguda y en el infarto o hemorragia de cerebelo cuando incia alteración del nivel de consciencia y existe hidrocefalia.

d) Oseo.

Uncofaminectomía en pacientes con accidentes isquémicos

transitorios referibles al territorio vertebrobasilar, en el que la angiografía de troncos supraaórticos demuestra una compresión de la arteria vertebral al realizar giros cefálicos, como consecuencia de osteofitos cervicales.

3.-DEMENCIAS SENILES.

3.1.DEFINICION.

Demencia por definición (17) es la pérdida adquirida y persistente de funciones intelectuales que afecta al menos a tres de las siguientes esferas:memoria, lenguaje, percepción visoespacial, personalidad y conocimiento (abstracción, cálculo, razonamiento, etc.).

3.2.ETIOLOGIA.

Se trata de un síndrome plurietiológico, pueden causar causar demencia numerosos procesos patológicos , tabla I.

Tabla I.- Plurietiología de la demencia.

Enfermedad de Alzheimer
Enfermedad de Parkinson
Enfermedad de Pick
Enfermedad de Wilson
Enfermedad de Huntington
Parálisis supranuclear progresiva
Tumores cerebrales
Síndromes paraneoplásicos
Gliosis subcortical primaria
Encefalopatía pugilística
Hematoma subdural
Intoxicación por metales pesados
Pelagra. Deficiencia en vit. B12 o ácido fólico
Demencia "sensible a corticoides" (sarcoidosis, colagenosis)
Enfermedad de Whipple
Porfiria
Multiinfartos
Encefalopatía de Biswanger
Multiembólica
Cardiogénica
Sífilis
Enfermedad de Creutzfeld-Jakob
Hidrocefalia normopresiva
Encefalopatía del SIDA
Hipotiroidismo
Hipopituitarismo
Hipo o hiperparatiroidismo
Encefalopatías metabólicas y postanóxicas
Hipo o hipercalcemias

* Tabla extraída de MEDICINE 1987;87:3661.

3.3.EPIDEMIOLOGIA.

Las demencias en las últimas décadas han vuelto a alcanzar un gran protagonismo en el campo de la investigación clínica y experimental, calificándose como de epidemia que se aproxima (18).La causa de esta epidemia es múltiple.Por una parte, el envejecimiento de la población (en la actualidad el grupo mayor de 65 años constituye un 15% de la población, estando previsto que a finales de siglo doblará sus proporciones (18)) determina un incremento de demencias, porque las principales causas de demencias son enfermedades (Alzheimer, multiinfarto cerebral) "edad-dependientes (19).Por otra parte la mortalidad de los dementes ha disminuido al tratarse con éxito las enfermedades intercurrentes que antes los diezaban (20).

Se admite como cifras de prevalencia representativas, un 5% de demencias severas y moderadas en personas mayores de 65 años proporción que alcanza de un 20-30% en mayores de 80 años (21).Existen estudios que aportan cifras de prevalencia más extremas que los expuestos (21,22).

La incidencia de demencia es cercana al 1% anual en grupos de edad superiores a 60-65 años (21).La incidencia se incrementa exponencialmente con la edad desde los 40 años, especialmente en la demencia tipo Alzheimer (23,24).

3.4.DIAGNOSTICO.

En general, la demencia moderada o severa se cataloga bien con criterios clínicos o mediante pruebas elementales, pero la detección de la demencia leve es un problema más complejo que

requiere instrumentos psicométricos más sofisticados.

Es frecuente encontrar situaciones en las que el término de demencia se aplica de forma prematura o excesiva. Hay que considerar: 1) No todo trastorno conductual o psiquiátrico en mayores de 65 años es o conduce a una demencia. 2) No todos los cuadros de desorientación y confusión de la vejez son demencias o acaban como tales. 3) No todos los fallos de memoria son premonitorios o síntomas de demencia, aunque toda demencia se acompaña de trastornos de memoria.

Los criterios diagnósticos más utilizados son los reflejados en la clasificación psiquiátrica americana (tabla II).

Tabla II.- Criterios para el diagnóstico de demencia.

A. Pérdida lo bastante intensa de la capacidad intelectual como para interferir el funcionamiento social y laboral

B. Deterioro de la memoria.

C. Al menos uno de los siguientes síntomas:

1) Deterioro del pensamiento abstracto

2) Deterioro del juicio

3) Otros trastornos de las funciones corticales superiores (afasia, apraxia, agnosia, "dificultad en la construcción")

4) Modificaciones en la personalidad

D. Estado de conciencia no obnubilado

E. Además 1) o 2):

1) Evidencia a través de la historia, el examen físico, o las pruebas de laboratorio, de un factor orgánico específico que se supone etiológicamente relacionado con el trastorno.

2) En ausencia de tal evidencia, puede presumirse la existencia de un factor orgánico si se ha excluido otras alteraciones al margen de los trastornos mentales orgánicos y si el cambio conductual refleja un deterioro cognitivo en diferentes áreas.

* Tabla extraída de MEDICINE 1986;70:2932.

La identificación de un síndrome demencial se realiza en dos fases: 19. Reconocer el tipo de deterioro cognitivo o intelectual (focal o global) que presenta el paciente. Para determinar estos aspectos es necesario explorar las funciones de orientación, memoria, abstracción, cálculo, atención, praxias y lenguaje. En este sentido es de gran utilidad el Mini-Mental Status Examination (7) que permite identificar casos y cuantificar el trastorno. Existen métodos que aplican protocolos neuropsicológicos como el Luria Nebraska y el PIENC (25) que ofrecen información algo más completa pero requieren más tiempo y personal adiestrado.

Conviene descartar la obnubilación y la confusión (26), en ambos se produce déficit cognitivo que puede dar al paciente una apariencia demencial. La disminución del nivel vigíl anula provisionalmente el diagnóstico de demencia, situación a considerar en los ancianos sometidos a tratamiento farmacológico (27).

20. Consiste en la identificación de la etiología. Para ello debe practicarse una historia clínica, exploración médica-psiquiátrica y exámenes complementarios.

La historia clínica debe de reflejar:

- Grado de escolaridad y desarrollo profesional.
- Consumo de alcohol drogas o fármacos.
- Enfermedades médicas (endocrinas, infecciosas, hepáticas, gastrectomía-deficit de vit. B12, etc.).
- Enfermedades neurológicas (AVC, traumatismos craneales, epilepsia, cefaleas, trastornos extrapiramidales, meningitis-

hidrocefalia normotensiva, etc.).

-Enfermedades psiquiátricas (trastornos afectivos, cuadros histéricos, esquizofrenia, etc.).

-Tratamientos farmacológicos (psicofármacos, anticonvulsiantes, antihipertensivos y anticolinérgicos).

-Forma de comienzo del cuadro: Larvado y mayor de seis meses en las demencias degenerativas tipo Alzheimer y agudo en otros tipos de demencias.

La exploración psiquiátrica debe indagar sobre:

-Sintomatología afectiva (depresiva o maníaca), apatía, incontinencia, labilidad emocional, presencia de delirios y alucinaciones.

La exploración neurológica debe buscar:

-Presencia de sintomatología focal o específica (vascular, tumoral, neoplasias, hematomas, etc.).

-Reflejos primitivos (peribucales, de presión y nucocefálico) que con frecuencia reaparecen en el deterioro cognitivo (28).

Exámenes complementarios:

-Analítica general (determinación de vit. B12, ácido fólico, pruebas tiroideas, hepáticas y serología luética).

-EEG (electroencefalograma): Es poco ilustrativo, aunque si es normal o incluso más conservado que el estado clínico del paciente, cabe pensar en una demencia degenerativa o en una pseudodemencia depresiva; si está más alterado que el estado mental del paciente puede pensarse en una patología subyacente que puede ser tratable .

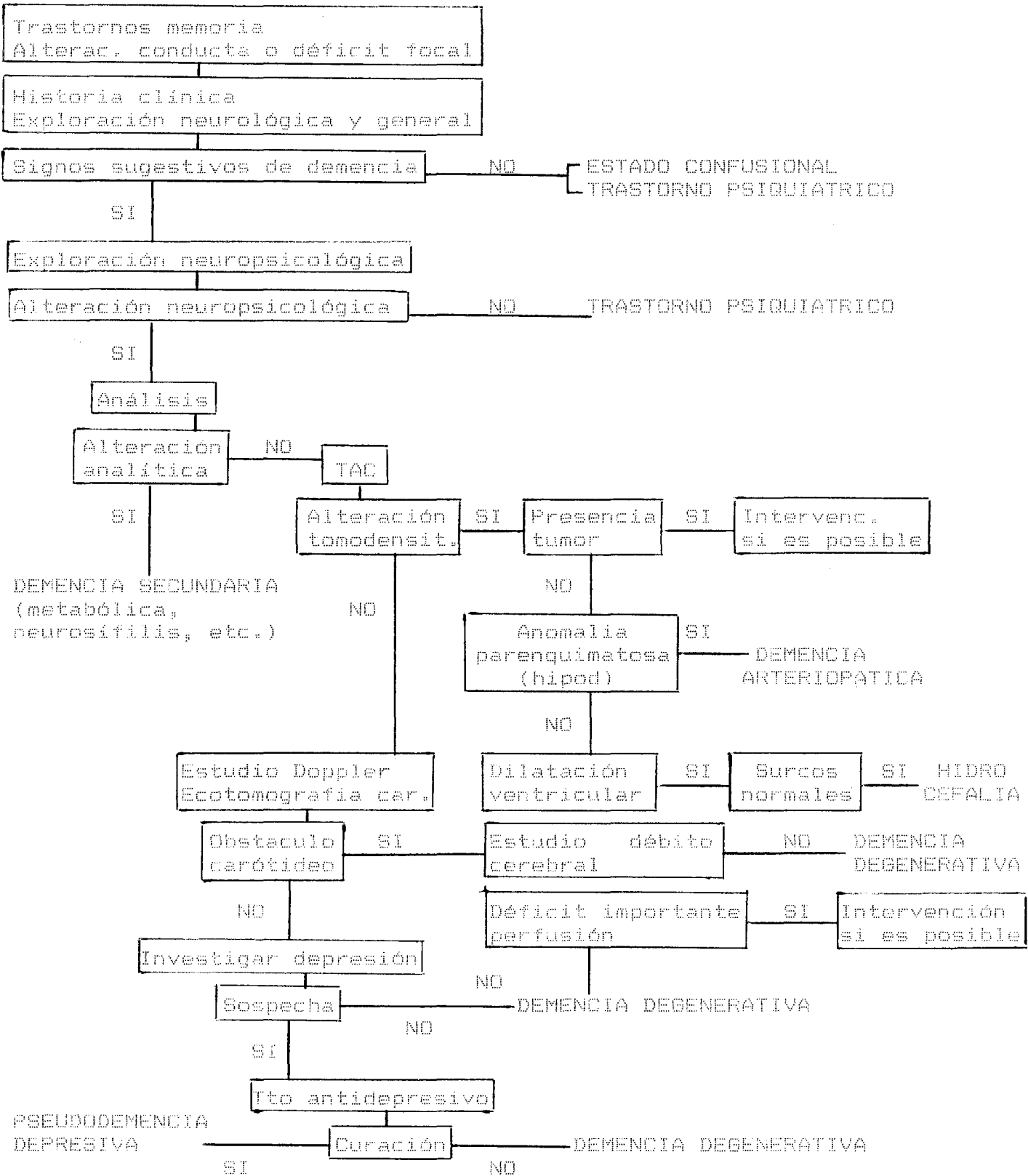
-TAC (tomografía axial computarizada): Es útil en la distinción

entre demencia degenerativa y vascular, sin embargo la interpretación de las atrofiyas globales debe de hacerse con precaución ya que este tipo de imagen es frecuente al avanzar la edad. Aunque hay un mayor grado de atrofia en la demencia, esta puede aparecer sin atrofia.

-PET (tomografía por emisión se positrones) y RNM (resonancia nuclear magnética): Añaden una nueva dimensión ya que a la imagen anatómica se suma una función metabólica (29,30).

En la tabla III, reflejamos el algoritmo diagnóstico del síndrome de demencia.

Tabla III.- Algoritmo diagnóstico del síndrome de demencia.



Núcleo decisión ———
Núcleo aleatorio ———

* Tabla extraída de Inf. Ter. Segur. Soc. 1987; 11 (11): 202.

3.5. CLASIFICACION DE LAS DEMENCIAS.

-Tratables, reversibles (tabla IV).

-Tratables, poco o nada reversibles (tabla V).

-No tratables, irreversibles (o casi irreversibles) (tabla VI).

Tabla IV.- Demencias tratables, reversibles.

- Enfermedades metabólicas y carenciales
 - Hipoglucemia
 - Enfermedades tiroideas
 - Hipo o hipersecreción corticoesteroidea
 - Hipo o hipercalcemia
 - Pelagra
 - Déficit de vit. B12 y ácido fólico
 - Encefalopatía hepática
 - Degeneración hepatolenticular
 - Uremia
 - Enfermedad de Whipple
- Enfermedades vasculares inflamatorias
- Intoxicación crónica por drogas y metales
- Enfermedades infecciosas
 - Meningitis crónica
 - Neurosífilis
 - Encefalitis
- Procesos intracraneales
 - Hidrocefalia normotensiva
 - Tumores cerebrales
 - Hematoma subdural

* Tabla extraída de Inf. Ter. Segur. Soc. 1987; 11 (11): 200.

Tabla V.- Demencias tratables, poco o nada reversibles.

-Demencia vascular

- Demencia multiinfarto
- Síndrome del "arco aórtico"
- Demencia por estenosis carotídea.

-Alcoholismo

- Síndrome de Wernicke-Korsakov
- Enfermedad de Marchiafava-Bignami

-Demencia postraumática

* Tabla extraída de Inf. Ter. Segur. Soc. 1987; 11 (11): 200.



Tabla VI.- Demencias no tratables, irreversibles (o casi irreversibles).

- Demencia tipo Alzheimer
- Enfermedad de Pick
- Corea de Huntington
- Enfermedad de Parkinson
- Esclerosis múltiple
- Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
- Demencia dialítica
- Enfermedades paraneoplásicas
- Esclerosis lateral amiotrófica
- Enfermedad de Hallervoden-Spatz
- Adrenoleucodistrofia
- Leucodistrofia metacromática.

* Tabla extraída de Inf. Ter. Segur. Soc. 1987; 11 (11): 200.

3.6. TIPOS DE DEMENCIA.

3.6.1. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (EA).

Constituye entre el 40 y el 69% de todas las demencias. Su incidencia es mayor en mujeres, siendo esta del 4,1% en mujeres y del 1,7% en varones entre los 65 y 70 años, cifras que se convierten en 9,3% y 4,4% respectivamente a los 75 años.

Las formas más precoces (inicio entre 50 y 60 años) presentan mayor gravedad y rapidez evolutiva (31), distintos cambios neuroquímicos (32), una sintomatología atípica y mayor transmisibilidad familiar (33).

La etiología de la EA es desconocida, aunque existen varias hipótesis (genética, tóxica, virus atípicos) (34,35).

A nivel histológico y neuroquímico se aprecia una disminución de peso y signos de atrofia, en especial en las áreas temporoparietales y frontales del cerebro. Microscópicamente aparecen de forma característica degeneración neurofibrilar, placas seniles y degeneración granulovacuolar. Los hallazgos neuroquímicos señalan una afección del sistema colinérgico con reducción de la enzima colinacetiltransferasa (CAT) (36,37). La pérdida neuronal del nucleus basalis de Meynert se correlaciona con la reducción de la inervación colinérgica en el cortex (38). Otros sistemas involucrados son la noradrenalina (39), dopamina y serotonina, y entre los neuropéptidos, la somatostatina (40,41), angiotensina (42), y la sustancia P en algunas áreas (43).

Clinicamente se distinguen tres etapas:

-1ª etapa: Es la que presenta mayor dificultad diagnóstica (21). Destacan los trastornos de memoria (dificultades de

retención) y las imprecisiones u olvidos en tareas domésticas o profesionales. Puede haber desorientación topográfica pero se mantiene la orientación rutinaria práctica. En algún caso puede presentarse trastorno del lenguaje (perseveraciones y dificultad en encontrar la palabra). La comprensión y el juicio también se encuentran afectados (merma en la capacidad de adaptación a situaciones nuevas). Los cambios conductuales y afectivos consisten en apatía, falta de iniciativa, irritabilidad, depresión y ansiedad. La incidencia de depresión es notable (33% de los casos).

La duración de esta fase es de uno a tres años.

Las exploraciones complementarias EEG y TAC muestran cambios poco precisos.

-2ª etapa: Deterioro más acusado de la memoria retentiva y remota, parafasia fluente con empobrecimiento lexical, cierta conservación de la capacidad de repetición y del habla, apraxias ideomotoras y constructivas, inquietud motora y tendencia a la deambulación.

Esta fase tiene una duración de 2 a 10 años y en ella pueden aparecer fenómenos de incontinencia de esfínteres.

En el EEG hay mayor lentificación y en la TAC signos de atrofia cortical difusa moderada.

-3ª etapa: Hay un ostensible déficit intelectual, graves dificultades práxicas (motoras), agnosias visuales (prosopagnosia), ecolalia, palilalia o logoclonias. A diferencia de las etapas anteriores hay disartria o incluso mutismo. Se va perdiendo el control esfinteriano, surgen reflejos primitivos y

conducta de imantación. Pueden aparecer convulsiones y un estado de hipertonia motora que en los últimos estadios se convierte en la llamada distonia pelvicular en flexión (brazos y piernas flexionados y cruzados).

En esta etapa la exploración neuropsicológica es difícil. En el EEG hay ondas lentas delta y en la TAC atrofia cortical difusa y dilatación de ventrículos y surcos.

3.6.2. DEMENCIA MULTIINFARTO (DMI).

Su incidencia oscila entre el 13 y el 40%, incluyendo los casos mixtos (EA más DMI) (44,45).

Su mecanismo de producción son los infartos cerebrales múltiples (46,47).

Anatomopatológicamente la arteriosclerosis de los vasos extra e intracraneales tiene un papel indirecto en la demencia vascular (DV) (48), en cambio existe relación entre el número y extensión de las lesiones vasculares del parenquima cerebral con la presencia de DV (49). Las lesiones vasculares en núcleos basales y en las áreas periventriculares son frecuentes y a veces exclusivas en la DV. La leucoaraiosis (desmielinización isquémica de la sustancia blanca) se encuentra en un porcentaje alto en los casos de DV, aunque no es específica de ella (50).

Las alteraciones del flujo cerebral parece ser que no son la causa de la destrucción neuronal, sino la consecuencia del menor metabolismo en las áreas afectadas por los infartos o en otras áreas distantes pero relacionadas funcionalmente con ellas. El flujo cerebral es un factor de riesgo en el desarrollo de la DV

(51,52).

Existen dos grupos de DV: a) Cortical (afasia, apraxia, agnosia) ocasionado por infartos corticales múltiples. b) Subcortical (pérdida de memoria, depresión, defecto cognitivo moderado) determinado por lesiones subcorticales y desmielinización isquémica de la sustancia blanca (53).

Clínicamente se caracteriza por inicio agudo, deterioro escalonado, curso fluctuante, confusión nocturna, relativa conservación de la personalidad, depresión, quejas somáticas, labilidad emocional. Entre los antecedentes personales destaca la hipertensión arterial (HTA) y el accidente vascular cerebral (AVC) (22).

En el EEG existe una actividad enlentecida.

En la TAC se aprecian infartos múltiples, pero solo la tercera parte de los pacientes presentan demencia (22,54).

3.6.3.OTRAS DEMENCIAS.

Comprende un 15% del total de demencias.

Las enfermedades que la ocasionan incluye más de cien entidades (17,22,25).

3.7.TERAPEUTICA.

3.7.1.NORMAS GENERALES.

Requiere tener en consideración:

-Diagnóstico adecuado en especial cuando se trate de cuadros reversibles.

-Evaluación del grado de deterioro neuropsicológico, trastornos

de conducta, así como de las capacidades conservadas (capacidad deambulatoria, continencia esfinteriana, grado de autonomía doméstica, etc.).

-Valoración de las relaciones familiares y recursos sociales disponibles ya que la mayoría de los casos se mantienen en la comunidad (solo uno de cada cinco o seis casos está institucionalizado).

-Las características fisiológicas y metabólicas propias de la edad, así como de la patología subyacente que pudiese existir. Es conveniente evitar la polifarmacia, la cual aumenta el riesgo de efectos secundarios, entre ellos los estados confusionales.

3.7.2. SINTOMAS CONCOMITANTES.

En los pacientes afectos de DS aparecen :

-Insomnio: Es uno de los síntomas más frecuentes; deben de examinarse la presencia de causas somáticas, hábitos de vida, además de caracterizar si es insomnio de adormecimiento, intercalado o de segunda parte. Cuando se hayan descartado problemas somáticos causantes, restablecido el ritmo de vigilia diurna, no hay evidencia de depresión y se decida la prescripción de un hipnótico se recomienda utilizar el clormetiazol, mejor tolerado por lo general que las benzodiazepinas en estos enfermos.

-Incontinencia urinaria: Debe abordarse indagando en primer lugar causas como las infecciones urinarias. Es preciso evaluar la presencia de limitaciones en la movilidad, acceso u orientación del paciente. Los tratamientos farmacológicos suelen ser poco

eficaces.

-Agresividad: Puede ser verbal o física. Es siempre necesario explorar con la familia o cuidadores las circunstancias en que se produce. La combinación de medidas aclaratorias y farmacológicas es lo más habitual. Los fármacos más utilizados son los neurolepticos (haloperidol hasta 10 mg/día y tioridacina hasta 300 mg/día). Estos fármacos son sobreutilizados en muchos de estos enfermos y en realidad no son inocuos. Su eficacia solo está probada frente a agitación, ansiedad, hostilidad y labilidad emocional (55).

-Inquietud motora: Es un síntoma frecuente en muchos pacientes que deambulan continuamente. Es oportuno ofrecer espacios abiertos, pero si se requiere intervención farmacológica por su gravedad, hay que considerar que uno de los efectos secundarios de los neurolepticos es la acatisia. Si resulta que el enfermo ya está en tratamiento con dicha medicación puede ser mucho más eficaz reducir la dosis que aumentarla.

3.7.3. TERAPEUTICA ESPECIFICA.

3.7.3.1. FARMACOS CEREBROACTIVOS.

Con este nombre se incluye a un grupo de sustancias de indicaciones terapéuticas difusas y eficacia clínica dudosa. Comprende vasodilatadores cerebrales, activadores neuronales, moduladores o sustitutos de neurotransmisores.

En los últimos años ha habido cambios en la denominación comercial de estos fármacos, así han pasado a ser vasorreguladores, hemocorrectores, fármacos activadores del

astrocito, activadores metabólicos, antivasoconstrictores y auxiliares del transporte de glucosa y oxígeno.

Algunas de las características útiles de estos fármacos son: acciones metabólicas, neuronales y psicoestimulantes de pequeña cuantía, por lo que para gran parte de estos fármacos se ha propuesto el nombre de psicotónicos o psicoestimulantes menores, ya que mejoran la atención, el humor, la sociabilidad y la memoria reciente del paciente anciano. No obstante, la gran presencia de estos fármacos en el mercados está favorecida por los escasos efectos indeseables y por su abundante prescripción.

3.7.3.2. NUEVAS TENDENCIAS.

3.7.3.2.1. NEUROTRANSMISORES Y PRECURSORES.

-COLINA Y LECITINA.

La administración de colina o su equivalente en forma de lecitina a dosis de 1 mmol/kg (unos 10 grs en humanos) aumenta los niveles de ACh en un 20-50% en cerebro, aunque existen abundantes contradicciones con respecto a los efectos de la colina y la lecitina en la EA.

-ARECOLINA Y FISOSTIGMINA.

La infusión de 4 mgs de arecolina (un agonista muscarínico) y 0,375 mgs de fisostigmina en 200 ml de suero salino mejora la memoria en pacientes con EA (56).

La fisostigmina sola (0,75 mgs) mejora la memoria (57), y tiende a normalizar los patrones de EEG en la EA (58)

-ESCOPOLAMINA.

Un anticolinérgico central que a dosis de 0,25 mgs, mejora la

conducta y ciertos parámetros cognitivos en pacientes con EA.

-THA (1,2,3,4-tetrahidro-5-aminoacridina).

En pacientes con EA mejora la memoria y produce una reversión del estado demencial proporcional a la gravedad del cuadro a dosis de 0,25-1,5 mgrs/kg sin serios efectos colaterales (59).

-L-DEPRENYL.

Un IMAO-B, a dosis de 10 mgrs/día, induce cierta mejoría conductual y cognitiva (60).

3.7.3.2.2.NEUROPEPTIDOS.

-VASOPRESINA (VP) Y ANALOGOS.

La VP facilita la consolidación mnemónica (61), no obstante los resultados terapéuticos obtenidos son bastantes controvertidos, llegando a la conclusión que la VP es poco eficaz en la EA.

-ACTH Y ANALOGOS.

No han mostrado eficacia terapéutica en la EA, ni han prevenido el deterioro EEG.

-SOMATOSTATINA (SS) Y ANALOGOS.

La SS estimula la regeneración neurítica in vitro, mejora el aprendizaje y normaliza las funciones cognitivas en ratas. De ser estos efectos extrapolables a humanos, la SS sería una potencial alternativa terapéutica en la EA, que ya empieza a ser probada como estudio piloto en varios países.

El GRF-44 (análogo de la SS) mejora parcialmente el aprendizaje y la memoria en ratas normales. En pacientes con EA (sobre todo de aparición precoz) se han observado mejorías en la actividad mental, capacidad de deambulación, memoria, apetito,

interacción social y estabilidad EEG (62).

3.7.3.2.3.OTRAS SUSTANCIAS.

-ANTAGONISTAS NARCOTICOS.

Se ha sugerido que algunos de los síntomas de la demencia podrían ser debidos a una hiperactividad de los ligandos endógenos de los receptores opiáceos teniendo como consecuencia un bloqueo de la liberación de acetilcolina por las neuronas. En este sentido, parece que las endorfinas podrían contribuir a los efectos amnésicos, mientras que las encefalinas podréan actuar de forma inhibitoria sobre la transmisión mediada por varios neurotransmisores. En este sentido la naltrexona cuya vida media es de unas 72 horas, podría estimular la liberación neuronal de acetilcolina bloqueada por los opioides fisiológicos.

-TERAPIA DE QUELACION.

Consiste en la administración intravenosa de 30-40 dosis de ácido edético (EDTA), está basado, hipotéticamente en el efecto quelante de aluminio, presuponiendo que en la EA existe un exceso de metal en sangre o una movilización excesiva del mismo. Se utiliza casi exclusivamente en los EEUU, no existiendo evidencias (a pesar de su alto costo) que demuestren su eficacia terapéutica.

3.7.3.3.OTRAS ALTERNATIVAS TERAPEUTICAS.

-Implantaciones intracerebrales de tejido nervioso embrionario para sustituir circuitos neuronales lesionados (63).

-Implantaciones de neuropéptidos sintéticos y factores de

crecimiento neuronal (NGF), como promotores de la supervivencia neuronal (64,65).

4.-FARMACOLOGIA DE LOS FARMACOS CEREBROACTIVOS (FCA).

Según su mecanismo de acción se clasifican en :

a) Acción predominantemente vasodilatadora:

- Bametán.
- Betahistina.
- Buflomedil.
- Butalamina.
- Isoxsuprina.
- Nilidrina (Bufenina).
- Papaverina y derivados.
- Raubasina.
- Vinburnina (Eburnamonina).

b) Acción predominantemente metabólica, sin acción vasodilatadora :

- Citicolina.
- Piracetam.
- Piribedil.
- Pirisudanol.
- Piritinol.
- Suloctidil.
- Vincamina.

c) Acción mixta, a la acción vasodilatadora se añaden acciones metabólicas, sobre neurotransmisores centrales, etc.

- Ácido nicotínico y derivados.
- Benciclán.
- Ciclandelato.
- Cinarizina, Flunarizina.

- *Codergocrina (Dihidroergotoxina).
- *Dihidroergocristina.
- *Naftidrofuril.
- *Nicardipina, nimodipina.
- *Nicergolina.
- *Pentoxifilina.

La relación de preparados comerciales en el mercado español que contienen estos principios activos figuran en la tabla VII.

Tabla VII.- Relación de principios activos y nombres comerciales de los fármacos cerebroactivos, grupo anatómico-terapéutico y terapéutico a que pertenecen.

Grupo anat-terap.	Grupo terapéutico	Principio activo	Nombre comercial
S.N.C.	Psianalépticos (Nootropos)	Citicolina	Alfatidina Neurodynamicum Numatol Saurán Somazina
		Codergocrina	Pirac.complex
		Piracetam	Ciclofalina Genogris Memorino Nootropil Peobe Pirac.complex Pirac.Prodes
		Pirisudanol	Mentis
		Piritinol	Acinetil Bonifén Bonifén B6 Memorino Neurocordín Plenumil Refulgín
Aparato Cardiovasc.	Vasodilatadores periféricos	Ac. nicotínico (derivado)	Ronicol
		Bametán	Vasculat Taivin
		Benciclan	Benc.Pan Quim. Dilangio comp.
		Butalamina	Surem "80"
		Buflomedilo	Lofton Sinaxis

Grupo anat-terap.	Grupo terapéutico	Principio activo	Nombre comercial	
Aparato cardiovascular.	Vasodilatadores periféricos	Cinarizina	Cinar.Andreu	
			Cinar.Pharma	
			Cinar.Rubio	
			Cinar.Alonga	
			Cin.Andrómaco	
			Clinadil	
			Clinadil comp.	
			Diclamina	
			Ederal	
			Neorgine	
			Pervasum	
			Stugerón	
			Codergocrina	Clinadil comp.
				Ergodilat
				Hydergina
	Neorgine			
	Visergil			
Dihidroergo- cristina	Clinadil			
	Diemil			
	Diertine			
	Dipervina			
	Ergodavur			
	Iskedyl			
	Isquebral			
Flunarizina	Flerudín			
	Flurpax			
	Sibelium			
Ginkgo biloba	Tanakene			
Isoxsuprina	Duvadilan			
Naftidrofuril	Praxilene			
Nicergolina	Fisifax			
	Sermión			
	Varsón			
Nilidrina (Bufenina)	Circovenil			
	Diatolil			
Nimodipina	Admón			
	Nimotop			
	Brainal			
Oxovinca	Cetovinca			

Grupo anat-terap.	Grupo terapéutico	Principio activo	Nombre comercial
Aparato cardiovascular.	Vasodilatadores periféricos	Papaverina	Sustein
		Pentoxifilina	Elorgan Hemovás
		Piracetam	Anacervix Devincal Diemil
		Piribedil	Circularina
		Raubasina	Duxor Iskedyl Isosarpan Isquebral Salvalión
		Vinburnina	Cervoxán Eburnoxín
		Vincamina	Alfavinca Anacervix Artensén Arteriovinca Branex Ceredilán Devincal Dilarterial Dipervina Domeni Nuclesil Oxicebral Tefavinca Vadicate Vincacén Vincadar Vincalvar Vincamas Vincaminol Vincane Vincavix
		Xantinol (nicotinato)	Landrina

Grupo anat-terap.	Grupo terapéutico	Principio activo	Nombre comercial
Aparato cardiovascular.	Cardioterapia (antag. calcio)	Nicardipina	Dagán Flusemide Lecibral Lincil Nerdipina Vasonase Vatrasín Nicar.Farma
Aparato digestivo y metabolismo	Antieméticos y procinéticos	Betahistina	Betah.VI6AS Fidium Serc

4.1.ACIDO NICOTINICO Y DERIVADOS.

Es el acido piridino-3-carboxílico.

a) Usos y administración.

Además de poseer propiedades vitamínicas, acción hipolipemiente, es un vasodilatador periférico, pero sus efectos son demasiados fugaces para se útiles.Se ha tratado de crear derivados del mismo y así se han introducido tres compuestos, el alcohol nicotínico tartrato, el nicotinato de inositol y el nicotinato de xantanol.

El ácido nicotínico es generalmente dado por boca, pero también puede ser administrado por via intramuscular o pequeñas dosis intravenosas.

Las dosis diarias recomendadas son de 500 mg de ácido nicotínico divididas en varias tomas, 150 mg dos veces al día para el tartrato de alcohol nicotínico, 500 mg tres veces al día de nicotinato de inositol y de 300 mg três veces al día de nicotinato de xantanol.

b) Mecanismos de acción y acciones.

Producen vasodilatación generalizada por liberación de prostaglandinas.

c) Efectos adversos.

Los efectos de la vasodilatación a nivel de la piel determinan rubor, calor y prurito, pudiendo prevenirse con ácido acetil salicílico.En el resto del organismo puede ocasionar: nauseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal, anorexia, activación de úlcera péptica, intolerancia a la glucosa, hiperglucemia e hiperuricemia y en su uso crónico se han descrito

alteraciones hepáticas (aumento de transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina y tiempo de eliminación de la bromosulfaleína)

d) Precauciones.

En pacientes con historia de úlcera péptica, diabetes mellitus, gota y alteraciones en la función hepática.

4.2. BAMEETAN.

Es el 2-butilamino-1-(4-hidroxi-fenil)etanol sulfato.

a) Usos y administración.

Se usa en alteraciones vasculares periféricas a dosis de 25 mg cuatro veces al día.

b) Mecanismos de acción y acciones.

Actúa a nivel de la musculatura lisa vascular.

c) Efectos adversos.

Hipotensión, flushing facial y taquicardia.

d) Precauciones.

En pacientes con angina de pecho y está contraindicado en infartos de miocardio recientes.

4.3. BENCICLAN.

Es el 3-(1-bencil-cicloheptosa)-NN-dimetilpropilamina hidrógeno fumarato.

a) Usos y administración.

Se utiliza en insuficiencias vasculares periféricas y cerebrales a dosis de 100 a 200 mg tres veces al día o 50 mg por vía intramuscular, intravenosa o intraarterial.

b) Mecanismos de acción y acciones.

Las principales acciones de tipo espasmolítico son efecto papaverina, posee además efecto antagonista de la serotonina e inhibidor de la agregación plaquetaria.

c) Efectos adversos.

Intolerancia gastrointestinal y alteraciones neurológicas (vértigos, problemas de memoria y tremor), sucediendo en la cuarta parte de los pacientes que toman 400 mg al día.

4.4.BETAHISTINA.

Es la N-metil-2-(2-piridil)etilamina dihidrocloruro.

a) Usos y administración.

Se emplea generalmente para reducir la sintomatología de la enfermedad de Ménière. La dosis inicial es de 8 a 16 mg tres veces al día preferentemente con las comidas; la dosis recomendada de mantenimiento es de 48 mg por día.

b) Mecanismos de acción y acciones.

Es un análogo de la histamina y es usada para mejorar la microcirculación.

c) Efectos adversos.

Intolerancia gastrointestinal, cefalea y descamación en piel.

d) Precauciones.

En pacientes con asma, úlcera péptica. No debería de darse en pacientes con feocromocitoma. Se ha sugerido que no se administre con antihistamínicos.

4.5.-BUFLOMEDIL.

Es el 2',4',6'-trimetoxi-4-(pirrolidin-1-il)butirofenona hidrocioruro.

a) Usos y administración.

Se usa en el tratamiento de insuficiencias vasculares periféricas incluida la claudicación intermitente. La dosis usual por vía oral es de 450 mg al día, por vía intramuscular o intravenosa lenta la dosis es de 100 mg al día.

b) Mecanismos de acción y acciones.

Produce :1) Aumento estadísticamente significativo del nivel de ATP intraeritrocitario, lo que comporta una mejoría en la plasticidad, flexibilidad, deformabilidad y filtrabilidad de hematíes, produciendo una microcirculación periférica más fluida (66).

2) Acción antiagregante. Se sabe que las plaquetas desempeñan un papel importante en la patogenia de la trombosis y la arteriosclerosis, dada la relación existente entre activación, agregación, liberación de sustancias plaquetarias y actividad coagulante (67).

3) Mejora la presión de oxígeno transcutánea en pacientes con arteriopatía periférica. Entre los parámetros que proporciona una valoración directa del flujo de la microcirculación, la presión tisular de oxígeno es una de las principales, dado que muestra la oxigenación de una zona en un momento determinado.

4) Actúa directamente sobre la fibra muscular, interfiriendo el flujo transmembrana de calcio. Esta interferencia

goza de especificidad ya que es de 10 a 30 veces mayor el efecto sobre el músculo liso arterial en comparación con el músculo intestinal y la fibra auricular.

5) Produce inhibición de la activación alfa adrenérgica en el músculo liso vascular.

c) Efectos adversos.

Consisten en: intolerancias gastrointestinales, cefaleas, hipotensión y parestesias. Con sobredosis produce severa hipotensión, taquicardia y convulsiones.

d) Estudios clínicos experimentales.

En pacientes con insuficiencia cerebrovascular se evidenció una mejoría significativa en cefaleas, vértigos, astenia, acúfenos, temblores, insomnios, mareos, memoria de evocación y en los indicadores de depresión, aunque el beneficio clínico de manera individual esta todavía por ser determinado (67,68).

-Estudios comparativos frente a otros FCA.

W. Jansen y cols. en un estudio realizado frente a alcalóides ergóticos dihidrogenados en pacientes con DS demostró una mejoría del 86% en el grupo tratado con buflomedil y del 56% en los tratados con alcalóides ergóticos dihidrogenados.

F. Pignoli y cols. en un estudio efectuado en pacientes con arteriopatía oclusiva periférica encontró una mejoría significativa más acusada del buflomedil frente a la pentoxifilina en la hipotemia, parestesia e incremento del flujo basal (69).

4.6. BUTALAMINA.

Es el NN-Dibutil-N'-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il) etileno-diamina hidrocloreuro.

a) Usos y administración.

Se utiliza en el tratamiento de insuficiencias vasculares periféricas y cerebrales a dosis de 80 a 160 mg al día.

b) Mecanismos de acción y acciones.

Posee acciones comunes con la papaverina y los bloqueadores del calcio (acción anestésica local, enlentecimiento de la conducción intracardiaca, acción relajante intestinal) y una ligera acción antiinflamatoria.

4.7. CICLANDELATO.

Es el 3,3,5-trimetilciclohexilmandelato.

a) Usos y administración.

Se utiliza en insuficiencias vasculares cerebrales y periféricas. La dosis diaria es de 1,6 g divididas en tomas de 400 a 800 mg.

b) Mecanismos de acción y acciones.

La acción parece debida a una inhibición de la fosfodiesterasa. También disminuye la deformabilidad de los hematíes e inhibe la agregabilidad plaquetaria. Reduce la síntesis endógena de colesterol y las propiedades "antidiabéticas" parecen ser debidas a una inhibición de la aldosa reductasa.

d) Efectos adversos.

Es una droga segura, los efectos de intolerancia gastrointestinal, náuseas, flushing y hormigueos no parecen darse

con dosis de 1,6 g al día . Otros efectos son raros y consisten en taquicardia, sudores, vértigos y cefaleas.

e) Precauciones.

Esta contraindicado en la fase aguda del accidente cerebrovascular. Hay que tener precaución en pacientes con obliteración severa de las arterias coronarias.

4.8. CINARIZINA.

Es el 1-bencidril-4-cin-namilpiperazina, que además de antihistamínico es un potente antagonista de numerosas sustancias (angiotensina, serotonina, acetil-colina, adrenalina, noradrenalina, cloruro potásico) probablemente actúa como bloqueador de los canales lentos de calcio en la célula muscular lisa de la pared arterial, poderoso inhibidor de la vasoconstricción, es poco activo sobre el vaso en reposo.

a) Usos y administración.

Se emplea en el tratamiento sintomático de las náuseas y vértigos de la enfermedad de Ménière, en otros desórdenes laberínticos y en insuficiencias vasculares. La dosis usual es de 15 a 30 mg tres veces al día, en insuficiencias arteriales periféricas la dosis es de 75 mg al día repartidas en dos o tres tomas.

b) Mecanismos de acción y acciones.

1) Actividad hemorreológica. Mediante su acción como inhibidor selectivo de los canales lentos de entrada de calcio a través de la membrana celular, desarrolla distintas acciones:

-Mantiene la elasticidad del hematíe, favoreciendo su

deformabilidad.

-Disminuye la viscosidad sanguínea, mejorando la deformabilidad de los eritrocitos y por su efecto antivasoconstrictor.

-Se opone a la agregación plaquetaria y a la trombosis subsecuente a la lesión endotelial.

El resultado final es un incremento de la velocidad de flujo a nivel de la microcirculación.

2) Actividad vasoactiva. Por su acción selectiva antivasoconstrictora a nivel del esfínter precapilar, aumenta el flujo sanguíneo e incrementa la hiperemia reactiva periférica.

3) Actividad metabólica. Al mantener la homeostasis del calcio intracelular, normaliza el status metabólico y corrige las situaciones de hipoxia tisular.

4) Actividad antivertiginosa. Por su acción en la homeostasis del calcio a nivel del líquido endolinfático y por su especial actividad para aumentar el flujo dependiente de la arteria cerebral y la carótida común.

c) Efectos adversos.

Trastornos extrapiramidales y síndromes de parkinsonismo han sido asociados con la administración de cinarizina (70,71). También ha sido descrito un caso de liquen plano penfingoide (72).

d) Precauciones.

Ha sido considerada como peligrosa en pacientes con porfirias agudas.

e) Estudios clínicos experimentales.

Existen estudios que parecen confirmar que algunos pacientes con claudicación intermitente pueden beneficiarse con el uso de este fármaco, no confirmándose esta clara mejoría cuando se trata de pacientes con insuficiencia vascular cerebral (73).

-Estudios clínicos realizados frente a otros FCA.

En estudios realizados en pacientes con síndrome orgánico cerebral se analizan los efectos que sobre las manifestaciones del envejecimiento cerebral y agregabilidad plaquetaria tienen la cinarizina versus cinarizina-dihidroergotoxina mesilato versus dihidroergotoxina mesilato. Los resultados parecen confirmar que la asociación de cinarizina con dihidroergotoxina mesilato tiene más ventajas terapéuticas que la cinarizina o la dihidroergotoxina mesilato solos ya que reduce la sintomatología clínica en menor tiempo y posee una mayor acción antiagregente plaquetaria.

-Otros estudios experimentales.

La asociación de cinarizina-dihidroergotoxina mesilato en animales (conejo, ratón y perro) determina una mayor acción vasodilatadora en territorio vascular aislado, mayor actividad alfa-bloqueante en hipertensión inducida por noradrenalina, incremento del flujo hemático cerebral y reducción del tiempo del nistagmo por rotación.

4.9.CITICOLINA.

Es la colina citidina-5'-pirifosfato, cofactor que participa como compuesto intermediario en una de las vías que incorpora la colina libre a la fosfatidilcolina y a los plasmalógenos de la

colina en el cerebro y en otros tejidos.

a) Usos y administración.

Se emplea en las insuficiencias vasculares cerebrales. La dosis oral usual es de 100 a 200 mg dos o tres veces al día y de 500 mg a 2 g si se emplea la vía intramuscular o endovenosa.

b) Mecanismos de acción y acciones.

1) Aumenta la actividad de la tirosina-hidroxilasa inhibiendo al mismo tiempo su captación por la fracción sinaptosómica tanto "in vitro" como "in vivo", disminuye las concentraciones de serotonina y no modifica los niveles de noradrenalina.

2) Aumenta la actividad dopaminérgica presináptica por aumento de la síntesis, disminución de la recaptación, o por efectos complejos sobre los lípidos de las membranas.

3) Activa los niveles cerebrales de uno de los metabolitos de la dopamina, el ácido homovanílico, cuando existe un aumento de la actividad neuronal tal vez debido a un aumento de la liberación de acetilcolina.

4) Proporciona colina para estimular la síntesis de acetilcolina, este transmisor actuaría entonces sobre las neuronas estriatales, para incrementar la liberación de dopamina.

5) Incorpora en los fosfolípidos de la membrana a la actividad de la ATP-asa Na-K dependiente.

c) Efectos adversos.

Se han descrito trastornos gastrointestinales; náuseas, vómitos y diarrea. Por vía parenteral puede producir hipotensión y acción estimulante del sistema parasimpático.

d)Precauciones.

No debe administrarse a pacientes con hipertonia del parasimpático.

e) Estudios clínicos experimentales.

1) En AVC y sus secuelas.

Cuando se produce un infarto por oclusión de un vaso cerebral, existe, alrededor de la zona infartada, áreas con una alteración metabólica que puede ser recuperable. Tal recuperación depende, en parte de la restauración del flujo cerebral sanguíneo en dichas áreas y de las alteraciones metabólicas, uno de cuyos componentes fundamentales es la destrucción de las membranas celulares, con el edema intercelular consiguiente (74).

Diversos estudios realizados en estos pacientes demuestran que la administración de CDP-colina atenúa la intensidad del trastorno de la conciencia y del déficit motor. En las secuelas de dichos episodios agudos, atenúa la sintomatología subjetiva y facilita la recuperación motora, destacando principalmente sus efectos sobre la hipertonia muscular (75,76).

2) En insuficiencias cerebrovasculares crónicas.

En el cerebro senil, existe una disminución general de las actividades enzimáticas ligadas al metabolismo energético, así como modificaciones bioquímicas más específicas que afectan al metabolismo de los lípidos, ácidos nucleicos y en la síntesis de algunos neurotransmisores cerebrales (déficit de dopamina relacionada con el envejecimiento, déficit de acetilcolina en la EA) (77).

El uso de CDP-colina en estos procesos determina una mejoría que se refleja en la escala de valoración del comportamiento y en las pruebas de atención y concentración, así como en síntomas subjetivos (estado de ánimo deprimido, vértigos y cefaleas). En pacientes afectados de demencia se observa mejoría en los aspectos cognitivos y del comportamiento (78-80).

En el EEG de los pacientes tratados se observa una disminución de la frecuencia delta y un aumento de la actividad alfa.

-Otros estudios experimentales.

1) Efectos observados en la hipoxia y en la isquemia cerebral.

En estudios experimentales "in vitro" se observó que al producirse una anoxia: disminuía la síntesis de fosfolípidos cerebrales y la incorporación de los precursores marcados en los fosfolípidos de las fracciones subcelulares cerebrales, hay una descomposición de los glicerofosfolípidos de las membranas celulares por la acción de las fosfolipasas, con producción de ácidos grasos libres y productos derivados del ácido araquidónico. Con la prolongación de la isquemia, las membranas quedan dañadas irreversiblemente, acumulándose el Na y Ca en el interior de las células, lo que hace imposible la supervivencia de la misma (74).

La administración de CDP-colina a estos animales sometidos a hipoxia determinó la activación de fosfolípidos cerebrales y una atenuación de la liberación de ácidos grasos libres, lo que se tradujo en una acción beneficiosa sobre las alteraciones

histológicas y manifestaciones neurológicas consecutivas a las alteraciones del flujo sanguíneo cerebral (81,82).

2) Efectos observados en las alteraciones del nivel de conciencia.

La administración de CDP-colina acelera la recuperación del nivel de conciencia normal cuando este se encuentra alterado. Este efecto parece estar relacionado con la acción facilitadora que este fármaco ejerce en la aparición de la reacción electroencefalográfica del despertar provocada por estimulación de la formación reticular del cerebro (83).

3) Influencia sobre la transmisión sináptica y los niveles de neurotransmisores cerebrales.

Diversos estudios apuntan que el déficit de dopamina a nivel de la sinapsis puede ser causa fundamental de las alteraciones del envejecimiento y de las anomalías de los procesos de aprendizaje.

La CDP-colina actúa como un agonista dopaminérgico, siendo especialmente significativo su efecto sobre los niveles de dopamina y sus metabolitos en el cuerpo estriado. Los resultados indican que la CDP-colina incrementa la síntesis de dopamina en la estructura cerebral, probablemente a través de una activación de la tirosín-hidroxilasa, y/o por inhibición de la recaptación de dopamina (84,85), relacionada con su acción sobre la síntesis de los fosfolípidos de las membranas neuronales.

4) Efecto sobre los rendimientos de aprendizaje.

La disminución del aprendizaje observada bajo los efectos de la

hipoxia parecen ligados a una inhibición del metabolismo de las catecolaminas cerebrales, que sería responsable de una hipoestimulación de los receptores dopaminérgicos cerebrales postsinápticos.

La administración de CDP-colina disminuye los efectos de la hipoxia experimental sobre los rendimientos de aprendizaje favoreciendo la síntesis de dopamina por activación de la tirosin hidroxilasa (86).

4.10.CODERGOCRINA (DIHIDROERGOTOXINA).

Es una combinación de cuatro derivados alcalóides ergotamínicos: dihidroergocristina, dihidroergocarnina, dihidro-alfa-ergocriptina y dihidro-beta-ergocriptina, en una relación de 3:3:2:1.

a) Usos y administración.

Se emplea en el tratamiento del deterioro de la función mental del anciano. La dosis óptima no ha sido establecida, la dosis oral standard en Estados Unidos es de 3 mg día y 4,5 mg en Europa y Japón, pero en algunos países se usa 12 mg al día sin que produzca serios efectos secundarios. Así, existen autores que encuentran pequeñas diferencias en los resultados al aplicar dosis entre 3 y 6 mg al día, sin embargo existen autores que obtienen mejores resultados con dosis de 6 mg al día. Se ha sugerido que estas dosis de 6 mgs deberían ser dadas durante al menos un periodo de seis meses de tratamiento continuado, con la posibilidad de bajar la dosis si existe alguna mejoría y abandonarlo en caso contrario.

Se puede dar sublingualmente en dosis de 3 mg día o de 300 microgramos por vía intramuscular, subcutánea o intravenosa.

También se ha empleado en el tratamiento de la hipertensión, particularmente en los ancianos.

b) Mecanismos de acción y acciones.

1) Acción sobre la neurotransmisión central. Tiene efecto agonista sobre los sistemas dopaminérgicos y serotoninérgicos, así como antagonista sobre el sistema noradrenérgico del sistema nervioso central (87). Ejerce asimismo un efecto de tampón sináptico sobre todo cuando existen desequilibrios en la función monoaminérgica (77). Produce una estimulación metabólica mediante la cuál las neuronas colinérgicas podrían sintetizar acetilcolina más efectivamente (88).

2) Acción sobre la memoria. Mejora el aprendizaje de la memoria actuando directamente sobre la función monoaminérgica central o indirectamente sobre los sistemas colinérgicos implicados en la función de la memoria.

c) Efectos adversos.

Son poco frecuentes e incluyen congestión nasal, náuseas, vómitos, contracciones abdominales, anorexia, erupciones cutáneas, cefalea, vértigo, rubor y visión borrosa. En aplicación parenteral se han descrito casos de hipotensión ortostática y con la vía sublingual casos de irritación local.

d) Estudios clínicos experimentales.

1) En pacientes con DS de grado leve a moderado la administración del fármaco en comparación con placebo mejoró los siguientes síntomas: agitación, irritabilidad, disfunción

cognitiva, depresión del humor y tendencia al aislamiento. Los pacientes que con mayor tendencia parecen beneficiarse del tratamiento son aquellos diagnosticados de demencia degenerativa primaria o multiinfarto. El fármaco no normaliza clínicamente al paciente, pero parece reducir su progresión (89). Los estudios electroencefalográficos y con potenciales evocados cerebrales sugieren que el fármaco puede influir en el estado de alerta y mejorar la capacidad de iniciativa (90).

2) En pacientes con insuficiencia cerebrovascular la administración del fármaco versus pentoxifilina-ácido nicotínico determinó una mejoría de los síntomas neurológicos con ambos fármacos. Los resultados globales fueron ligeramente mejores con pentoxifilina-ácido nicotínico, aunque solo la dihidroergotoxina mesilato presentó propiedades antihipertensivas.

-Otros estudios experimentales.

En estudios en animales de experimentación presenta una acción mixta (agonista-antagonista) para los receptores postsinápticos D1 (91), el fármaco interacciona con los receptores serotoninicos de forma similar a la encontrada para los receptores dopamínicos actuando como agonista a concentraciones bajas y como antagonista a dosis mayores (87). La influencia sobre el ciclo sueño-vigilia sería debida a este efecto serotoninico.

La administración del fármaco parece tener un efecto estimulador sobre el metabolismo energético de las células cerebrales aumentando la síntesis de acetilcolina.

4.11. DIHIDROERGOCRISTINA.

Es la dihidrocristina metano sulfonato, es un componente de la codergocrina mesilato y tiene similares acciones.

a) Usos y administración.

Se dá a dosis de 3 a 6 mg día por vía oral en el tratamiento sintomático de trastornos mentales asociados con insuficiencia vascular cerebral y periférica. Dosis de 300 a 600 microgramos se da por vía intramuscular o endovenosa.

4.12. EXTRACTO DE GINKGO BILOBA.

Se trata de una solución concentrada de un extracto de hojas de ginkgo biloba, el EGB 761. Las fracciones farmacológicamente activas son flavonoides, proantocianidinas, ginkgolidos y bilobalido.

a) Usos y administración.

Se utiliza en insuficiencias vasculares (cerebrales y periféricas) y en trastornos neurosensoriales en ORL y oftalmología (vértigos, mareos, acúfenos, afecciones microcirculatorias oculares). La dosis usual por vía oral es de 2 ml dos veces al día.

b) Mecanismos de acción y acciones.

1) Aumenta el flujo sanguíneo debido a su acción antivasoconstrictora inducida por la adrenalina y espasmolítica sobre fibra muscular lisa provocadas por acetilcolina, histamina y bradiquinina.

2) Disminuye la hiperpermeabilidad capilar de la isquemia (acción antiedematosa).

3) Refuerzo del tono venoso.

4) Disminución de la agregabilidad plaquetaria.

5) Activación del metabolismo cerebral aumentando la concentración de ATP y glucosa a nivel cerebral.

6) Disminución de las resistencias periféricas (acción hipotensora, aumento diuresis).

7) Prevención del deterioro relacionado con la edad actuando sobre distintos sistemas neuroquímicos permitiendo mejorar la eficacia intelectual y el humor.

c) Efectos adversos.

Los más comunes son: malestar gástrico, náuseas, cefaleas y afecciones cutáneas. En pacientes hipertensos se observa a menudo una disminución muy ligera de la tensión arterial.

d) Estudios clínicos experimentales.

La administración de ginkgo biloba determina:

• En pacientes con insuficiencia cerebrovascular un aumento de la circulación cerebral. Mediante la radiocirculografía se constata un incremento en la amplitud del pico arterial y capilar, junto con un desdoblamiento del pico venoso. Estos hallazgos se traducen en una mejoría clínica.

En estudios comparativos de este fármaco versus codergocrina no se observó diferencia significativa en los resultados, ya que en ambos se apreció mejoría clínica y un aumento de la actividad alfa en el EEG (92), hallazgos estos que no se detectan al administrar placebo (93).

• En pacientes con AVC aumenta el flujo sanguíneo cerebral total y en la zona isquémica, así como el consumo de O₂ y glucosa por

los tejidos.

•En pacientes con insuficiencia cerebral crónica, secuelas de AVC y demencia senil ocasiona una mejoría de la disfunción cognitiva y afectiva (memoria, vivacidad, capacidad intelectual, humor, acúfenos, vértigos, inestabilidad, cefaleas, y alteraciones visuales) (94).

•En voluntarios sanos mejora el funcionamiento cortical

- Otros estudios experimentales.

1) Actividad sobre las arterias. En animales de experimentación (conejos y cobayas) la administración de EGB provoca un aumento del volumen de perfusión sanguíneo del órgano aislado proporcional a las dosis administradas, acción antivasoconstrictora inducida por adrenalina y acción antiespasmolítica sobre la fibra muscular lisa.

2) Actividad sobre los capilares, antiedematosa y metabólica. En conejos hay una disminución de la hiperpermeabilidad, acción que es dosis dependiente. Ejerce un efecto protector en relación a los trastornos de la electrogenesis inducido por lesiones corticales provocadas experimentalmente. Aumenta la tasa de ATP y de glucosa en el cerebro.

3) Actividad sobre las venas. En fragmento de vena de conejos se observa un refuerzo del tono venoso en presencia de una mezcla de histamina y acetilcolina.

4) Actividad sobre la agregación plaquetaria. En conejos en los que se provoca experimentalmente trombosis se observa una disminución del número de venas y arterias trombosadas.

4.13.FLUNARIZINA.

Es el trans-1-cinamil-4-(4,4'-difluorobencilidril)piperazina dihidrocloruro, derivado difluorado de la cinarizina.

a) Usos y administración.

La dosis usual por vía oral es de 10 mg al día en una sola toma. Su eficacia en pacientes con insuficiencia vascular cerebral no ha sido claramente demostrada, obteniéndose en cambio efectos beneficiosos en la profilaxis de la migraña y otras formas de cefaleas comunes (95). Con dosis de 20 mg parece mejorar algunas formas de incontinencia urinaria (96).

b) Mecanismo de acción y acciones.

La flunarizina inhibe la entrada de calcio en distintos tipos de células, especialmente bajo condiciones de despolarización continuada (concentraciones altas de potasio extracelular, concentraciones excesivas de noradrenalina y concentraciones tóxicas de glicósidos cardíacos). Este efecto puede considerarse específico, alcanzándose bajo determinadas concentraciones, en las que los movimientos fisiológicos de calcio, la actividad miógena, la capacidad de contracción o la frecuencia cardíaca ejercen un efecto inotrope que no resulta perjudicial.

1) Actividad hemodinámica. No tiene efecto cardiopresor ni vasodilatador. Es selectivo para vasos cerebrales.

2) Actividad a nivel celular. Selectividad para los procesos patológicos, ausencia de influencia sobre la función celular normal. Aumento de la tolerancia a la isquemia. Posibilidad de un tratamiento postisquémico.

c) Efectos adversos.

Con una dosis diaria de mantenimiento de 10 mg al día el principal efecto secundario es la somnolencia en los primeros días, ocurriendo en un 10% de los pacientes. Durante el tratamiento prolongado algunos pacientes encuentran dificultad en el sueño, letargia o escasa motivación. Dosis diaria de 20 mg pueden inducir adormecimiento, aumento de la sudoración, edema periférico y fatiga. Parkinsonismo, discinesia tardía y depresión han descritos durante la terapia crónica con flunarizina, siempre con la dosis habitual de 10 mg al día.

d) Estudios clínicos experimentales.

El uso de flunarizina en pacientes con síndrome psicossomático débil o medianamente fuerte basados en fallos crónicos de la irrigación vascular y EA produce una mejoría de su sintomatología (97).

-Otros estudios experimentales.

En modelos de reanimación de animales el empleo de flunarizina muestra un efecto de protección neuronal, incluso cuando se administra tras un episodio isquémico. Puede mejorar tanto los hallazgos neurológicos como histológicos a nivel del hipocampo (98).

4.14. ISOXSUPRINA.

Es el 1-(4-hidroxifenil)-2-(1-metil-2-fenoxi-etilamino)propano-1-ol hidrocloreuro.

a) Usos y administración

Se usa en el tratamiento de insuficiencias vasculares

cerebrales y periféricas a dosis de 20 mg cuatro veces al día por vía oral y de 10 mg cuatro veces al día por vía intramuscular, puede emplearse la vía endovenosa a razón de 200 microgramos por ml en una infusión de glucosa al 5 %. Una dosis de 300 microgramos (1,5 ml) por minuto durante un máximo de 67 minutos ha sido recomendada dos veces al día.

Se han obtenido resultados positivos con su aplicación en los partos prematuros (99).

b) Mecanismos de acción y acciones.

Es un vasodilatador que estimula los receptores beta-adrenérgicos y antagoniza los alfa-adrenérgicos. También causa relajación del músculo liso de la pared vascular y uterino, reducción de la viscosidad sanguínea y efecto inotrópico positivo.

c) Efectos adversos.

Los principales efectos adversos son taquicardia e hipotensión ortostática, pero solamente con grandes dosis. Flushing facial y temblor son frecuentes con dosis bajas, al aumentar estas pueden ocurrir diarreas, vómitos, cefaleas, vértigos y rash.

d) Precauciones.

Esta está contraindicada en hemorragias arteriales recientes. No debería ser administrada parenteralmente en pacientes con hipotensión, enfermedades cardíacas, anemia severa o taquicardias.

e) Estudios clínicos experimentales.

En un estudio realizado en pacientes con insuficiencia vascular cerebral o demencia la administración del fármaco no demostró

beneficios prácticos (100).

4.15. NAFTIDROFURIL.

Es el 2-dietilaminoetil 3-(1-naftil)-2-tetrahidrofurfurilpropionato hidrógeno oxalato.

a) Usos y administración.

Se emplea en el tratamiento de insuficiencias vasculares cerebrales con dosis orales de 100 mg tres veces al día, en las insuficiencias vasculares periféricas la dosis oral es de 100 a 200 mg tres veces al día. La vía intraarterial o intravenosa se emplea en casos de isquemia periférica severa o incipiente gangrena a dosis de 200 mg en infusión durante un mínimo de 7-10 días, junto con la terapia oral. La terapia oral debe de continuarse como mínimo durante tres meses.

b) Mecanismos de acción y acciones.

Actúa mediante propiedades vasodilatadoras directas y con un efecto antagonista de la serotonina y bradiquinina. Causa un incremento intracelular del ATP y mejora el metabolismo oxidativo celular por activación de la succinato deshidrogenasa. También reduce la viscosidad sanguínea y la concentración de fibrinógeno.

c) Efectos adversos.

Oralmente es generalmente bien tolerado. Complicaciones gastrointestinales (náuseas, epigastralgias) no son raras, en pocos pacientes se ha producido ulceraciones esofágicas que han sido achacadas al fármaco. Pueden ocurrir convulsiones cuando se emplea la vía intraarterial con grandes dosis y tromboflebitis cuando se emplea en infusión intravenosa.

d) Precauciones.

No debe de administrarse por via parenteral en pacientes con bloqueo aurículo-ventricular.Hay que tener cuidado al administrarlo en pacientes con insuficiencia cardiaca severa o trastornos de la conducción.

e) Estudios clínicos experimentales.

Se han realizado estudios que sugieren que el fármaco mejora la memoria y la conducta, pero se necesitan estudios que nos reflejen estos resultados en la actividad diaria (97,100). Su uso en el ataque agudo no parece reportar ningún beneficio.

4.16.NICARDIPINA.

Es el 1,4-dihidropiridina (2,6-dimetil-4(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-acido dicarboxílico 3-(2-N-bencil-N-metilamino)-etil ester 5-metil ester clorhidrato).

a) Usos y administración.

Tiene acciones y usos similares a la nifedipina, se usa en el tratamiento de la hipertensión leve a moderada y en la angina crónica estable.Se han obtenido resultados alentadores con su empleo en la insuficiencia cardiaca congestiva y en las enfermedades cerebrovasculares.La dosis inicial recomendada por vía oral es de 20 mg tres veces al día.Esta dosis puede incrementarse a intervalos de tres días.El rango efectivo se encuentra entre los 60 y los 120 mg por día, la dosis usual es de 30 mg tres veces al día.También se puede emplear por vía endovenosa.

b) Mecanismos de acción y acciones.

1) Vasodilatación por interferir con la entrada de calcio a través de la membrana de la célula vascular bloqueando los canales de calcio voltaje-dependientes, sin afectar a los canales activados por receptor ni tampoco a la transmisión neuromuscular (101).

2) Mayor selectividad cerebral debido a que proporciona una mayor inhibición de la entrada de calcio en dichas arterias y a la inhibición que produce de la liberación de calcio inducido por PGF2alfa de los lugares de almacenamiento intramuscular.

3) Potente inhibidor de todas las formas de fosfodiesterasa en su estado basal.

c) Efectos adversos.

Por su acción vasodilatadora puede aparecer: enrojecimiento cutáneo, mareos, cefaleas, sofocos, congestión nasal, hipotensión, fatiga y edema pretibial. Tienden a desaparecer durante el tratamiento, la incidencia de cefaleas y enrojecimiento cutáneo disminuye en los ancianos.

Por su acción cardiodepresora puede producir: bradicardia, bloqueo A-V, disfunción sinusal e insuficiencia cardiaca, la incidencia de estos es mínima a las dosis habituales.

Molestias gastrointestinales: náuseas, dispepsia y diarrea.

Otras alteraciones: mialgias, somnolencia y astenia.

d) Precauciones.

En pacientes con función hepática alterada o flujo sanguíneo hepático bajo. Debería ser retirada en aquellos pacientes que sufren una angina de pecho durante su administración.

e) Estudios clínicos experimentales.

1) En pacientes con insuficiencia cerebrovascular produce un aumento significativo del flujo sanguíneo cerebral, con disminución de la presión arterial y de las resistencias vasculares cerebrales. Mejora distintos síntomas: Fatiga, anorexia, mareos, estado de ánimo, labilidad emocional, memoria, iniciativa (102).

2) En pacientes con isquemia cerebral focal aguda mejoró la función neurológica, controló las cifras tensionales en niveles estables y disminuyó la necesidad del empleo de fármacos antihipertensivos (103).

3) En voluntarios sanos incrementa la circulación carotídea, incluyendo la circulación de la carótida interna.

-Otros estudios experimentales.

En vasoespasmos provocados en diferentes animales (gatos, perros y monos) produce: incremento significativo de la presión de oxígeno cerebrocortical, disminuyendo la reactividad cerebrovascular a la inhalación de CO₂, aumento en la disponibilidad de O₂ polarográfico en proporción al aumento del flujo sanguíneo cerebral regional.

En isquemias agudas provocadas (ligadura arteria cerebral media) en ratas se observa una acción citoprotectora que podría ser debida a: aumento del flujo coronario y cerebral, supresión de cuadros de vasoespasmo, reducción de la disminución de ATP y fosfocreatina que la isquemia produce e inhibición de la entrada de calcio durante la isquemia (104,106).

En estudios comparativos con otros fármacos: papaverina,

isoxsuprina, cinarizina y nifedipina determina en los diferentes animales (perros, monos y gatos) un mayor aumento del flujo sanguíneo vertebral (107).

4.17. NICERGOLINA.

Es el 10alfa-metoxi-1,6-dimetilergolin-8beta-ilmetil 5-bromonicotinato, derivado de la ergotamina.

a) Usos y administración.

Ha sido usada de modo similar a la codergocrina en el tratamiento de los síntomas del deterioro mental, así como en las insuficiencias vasculares cerebrales y periféricas. La dosis por vía oral es de 5 a 10 mg tres veces al día, por vía intramuscular de 2 a 4 mg una o dos veces al día y por vía endovenosa de 2 a 8 mg.

También se ha empleado en la hipertrofia prostática benigna y en la sordera, mejorando sus síntomas (108).

b) Mecanismos de acción y acciones.

Las acciones reclamadas para la nicergolina incluyen: vasodilatación, activación metabólica y agregación plaquetaria (97).

c) Efectos adversos.

Gastrointestinales, vértigo, flushing, insomnio y somnolencia. Hipotensión sobre todo cuando se emplea la vía parenteral.

d) Estudios clínicos experimentales.

El uso del fármaco durante 12 semanas mejoró los síntomas en la demencia senil leve a moderada en comparación con placebo (109).

4.18. NILIDRINA (BUFENINA).

Es el 1-(4-hidroxifenil)-2-(1-metil-3-fenil-propilamino) propano-1-ol hidrocloreto.

a) Usos y administración.

Se emplea en las insuficiencias vasculares periféricas, cerebrales y en los trastornos circulatorios del oído interno.

b) Mecanismo de acción y acciones.

Es un vasodilatador, estimulando los receptores betaadrenérgicos y actuando directamente sobre las arterias y arteriolas del músculo esquelético. También tiene un efecto inotrópico positivo.

c) Efectos adversos.

Causa náuseas, vómitos, hipotensión, flushing, cefaleas, temblores, nerviosismo, vértigos, palpitaciones y decaimiento. También se ha descrito anemia. Dolor precordial, visión borrosa y alteraciones en el gusto pueden ocurrir a grandes dosis.

d) Precauciones.

Esta contraindicada en pacientes con infarto de miocardio, hipertiroidismo, taquicardia paroxística y angina de pecho severa. Debe usarse con cuidado en pacientes con úlcera péptica, insuficiencia cardíaca congestiva y taquiarritmias.

e) Estudios clínicos experimentales.

La administración del mismo incrementa el flujo sanguíneo cerebral y el consumo de oxígeno (100).

4.19. NIMODIPINA.

Es el isopropil 2-metoxietil 1,4 dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)piridina-3,5-dicarboxilato, es un derivado del núcleo básico 1,4-dihidropiridina. Estructuralmente está más próximo a la nifendipina y nicardipina, debido a la posición en 3' del grupo nitro. Esta posición relativa conduce a una mayor liposolubilidad, que se traduce en un mayor tropismo vascular que cardíaco. Los peculiares grupos éster permiten que el fármaco pueda atravesar con facilidad la barrera hematoencefálica.

a) Usos y administración.

Se usa en los déficits neurológicos producidos por isquemia cerebral, en la migraña y en los debidos al espasmo arterial que se produce en las hemorragias subaracnoideas. La dosis recomendada es de 1 mg por hora durante dos horas, luego 2 mg por hora con tal de que no se observe una disminución severa del flujo.

b) Mecanismos de acción y acciones.

1) Selectividad a nivel vasculocerebral de la acción vasoconstrictora. Inhibe a concentraciones muy bajas las contracciones inducidas por serotonina debido a una inhibición de la entrada de calcio a través de los canales lentos del calcio.

2) Antagonista del vasoespasmo cerebral. El efecto antivasoespasmo es dosis-dependiente y más pronunciado en las arterias de menor calibre.

3) Antagonista de la contracción inducida por varios agentes (sangre total, prostaglandina F2 alfa, trombina).

4) Prevención de la hipoperfusión postisquémica e incremento del flujo sanguíneo cerebral.

5) Redistribución del flujo en áreas isquémicas. Provoca una vasodilatación selectiva logrando un mayor aporte sanguíneo de flujo cerebral hacia las zonas isquémicas sin producir el fenómeno de "robo de flujo".

6) Mantenimiento de los mecanismos de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral en respuesta a modificaciones de la presión arterial.

7) Mejora indirectamente el metabolismo cerebral al aumentar el flujo sanguíneo cerebral. También tendría una acción directa debido a la existencia en el tejido cerebral de receptores específicos para la nimodipina.

8) Efecto neuroprotector. Debido a la existencia de receptores específicos en el hipocampo, corteza cerebral y tálamo y al hecho de que la nimodipina atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica.

c) Efectos adversos.

Son leves, transitorios y habitualmente al inicio del tratamiento (rubefacción facial, sensación de calor, cefaleas, náuseas y molestias gástricas). La disminución de la presión arterial puede producirse cuando el valor inicial es muy elevado.

d) Precauciones.

Debe utilizarse con precaución en pacientes con edema cerebral generalizado o hipertensión intracraneal importante.

e) Estudios clínicos experimentales.

1) En ictus isquémicos. El uso de nimodipina en pacientes con ictus cerebral isquémico parece proporcionar: una reducción de la



tasa de mortalidad considerada de forma global, más acentuada en pacientes con afección neurológica moderada o grave , mejoría de la capacidad funcional y escasos efectos sistémicos secundarios (110-112).

2) En otros síndromes cerebrovasculares.

En pacientes con síndromes de disfunción cerebral (pérdida de memoria, problemas de concentración, acúfenos, vértigos, insomnio, agitación psicomotriz, labilidad emocional, ansiedad, depresión, agresividad e irritabilidad) sin antecedentes de AVC el empleo de este fármaco mejoró la sintomatología.

-Estudios clínicos realizados frente a otros FCA.

En pacientes con síndrome de disfunción orgánica de grado leve a moderado el uso de nimodipina versus placebo versus dihidroergotoxina mesilato parece proporcionar una mejoría más apreciable con este fármaco.

-Otros estudios experimentales.

En estudios realizados en diferentes animales sobre las acciones del fármaco, se observó: Selectividad a nivel vasculocerebral, con efecto antivasoespasma (113,114), prevención de la hipoperfusión postisquémica , redistribución del flujo en áreas isquémicas (115), mantenimiento de los mecanismos de autorregulación , mejora del metabolismo cerebral (116,117), protección neuronal , reducción de la mortalidad subsiguiente a la isquemia, antagonismo de los efectos negativos de la isquemia sobre la memoria (118) y probable acción ansiolítica.

4.20.PAPAVERINA Y DERIVADOS.

Es el 6,7-dimetoxi-1-(3,4-dimetoxibenzil)isoquinolona hidrocioruro.

a) Usos y administración.

Se ha usado para el tratamiento de la isquemia y síntomas de la demencia.Sin embargo, hay poca evidencia clínica que justifique su uso en esas condiciones.La dosis oral es de 600 mg al día en la forma de hidrocioruro.También se usa por vía parenteral.

Se ha usado para el tratamiento de la impotencia mediante inyección intracavernosa (119).

b) Mecanismos de acción y acciones.

Ella y sus derivados inhiben las fosfodiesterasas, aumentan los niveles intracelulares de AMPc y producen relajación de toda la fibra muscular lisa.La vasodilatación es predominantemente arterial afectando a los grandes vasos y arteriolas en la circulación cerebral y extremidades.

c) Efectos adversos.

Incluye alteraciones gastrointestinales, flushing facial, cefaleas, sudoración, descamación cutánea, vértigo y malestar general.Produce ictericia, eosinofilia y signos de alteración de la función hepática debidos a reacciones de hipersensibilidad.

d) Precauciones.

Debe usarse con cuidado por vía oral en pacientes con glaucoma y con depresión de la función miocárdica y por vía parenteral en las arritmias cardiacas.Esta contraindicada por vía endovenosa en pacientes con bloqueo aurículo-ventricular completo.

4.21.PENTOXIFILINA.

Es el 3,7-dimetil-1-(5-oxohexil)xantina, derivado de la teobromina (xantina).

a) Usos y administración.

Se emplea en el tratamiento de insuficiencias vasculares cerebrales y periféricas, la dosis oral es de 400 mg tres veces al día, disminuyendo esta dosis a dos veces al día si produce efectos secundarios molestos. También se puede administrar por intraarterial e intravenosa. Su eficacia parece establecida en vasculopatías periféricas y obstructivas cerebrales, sin embargo su valor en la demencia senil es dudoso.

Se ha usado en el tratamiento de la infertilidad masculina (120).

b) Mecanismos de acción y acciones.

Tiene una acción relajante de la fibra lisa y su acción principal parece ser de tipo hemorreológico, facilitando la microcirculación por distintos mecanismos: disminuyendo la viscosidad sanguínea, aumentando la deformabilidad eritrocitaria, disminuyendo el fibrinógeno plasmático, aumentando la actividad fibrinolítica del plasma, acción antiagregante plaquetaria por aumento del AMPc al inhibir la fosfodiesterasa y aumento de prostaciclina (PGI₂).

c) Efectos adversos.

Sus efectos adversos son: cefaleas, mareos, vértigos, náuseas, dolor torácico, palpitaciones y flushing. Ocasionalmente puede producir arritmias cardíacas, hepatitis, ictericia y discrasias sanguíneas. La sobredosis se asocia con flushing,

hipotensión, sudoración, agitación, fiebre, cansancio y convulsiones.

d) Precauciones.

En pacientes con cardiopatía isquémica e hipotensión. Potencia el efecto de los antihipertensivos. Grandes dosis por vía parenteral pueden aumentar la acción hipoglucemiante de la insulina en pacientes diabéticos.

e) Estudios clínicos experimentales.

Hay autores que obtienen una mejoría de los síntomas clínicos debidos a insuficiencia vascular cerebral al administrar pentoxifilina frente a placebo (97).

4.22. PIRACETAM.

Es el 2-oso-pirrolidino-acetamida.

a) Usos y administración.

Se dice que protege el cortex cerebral de la hipoxia y por ello se ha usado en traumatismos y cirugía, y en gran variedad de patologías que incluyen alcoholismo, vértigos, demencia senil, accidentes cerebrovasculares y alteraciones de la conducta en niños. La dosis oral es de 800 mg tres veces al día, en patologías severas se puede usar por vía intramuscular o intravenosa.

También se ha usado en el tratamiento de la anemia de células falciformes (121).

b) Mecanismos de acción y acciones.

Es el prototipo de los denominados fármacos nootrópicos que mejoran selectivamente la actividad integradora

teleencefálica. Aunque químicamente es derivado cíclico del aminoácido inhibidor GABA carece de actividad gabaérgica. Aumenta el aprendizaje y la resistencia a factores que lo dificultan (anoxia), facilita la transferencia interhemisférica de información, aumenta el control tónico córtico-subcortical y aumenta la resistencia a diversas agresiones cerebrales. Los efectos farmacológicos señalados serían consecuencia de un estímulo de la transmisión sináptica neuronal debido a un aumento de la actividad fosfolipasa que produciría aumento de la síntesis de prostaglandinas y cambios en los receptores y neurotransmisores al producirse disociación de los fosfolípidos de la membrana neuronal. Este fármaco carece de efectos sedantes o estimulantes del SNC.

Otras acciones del fármaco son:

1) Estimulación del metabolismo oxidativo de la glucosa por la vía de las pentosas-fosfatos.

2) Incremento de la renovación (turnover) del ATP.

3) Aumento de las concentraciones intracerebrales del AMPc.

4) Estimulación de la adelinatoquinasa .

5) Intensificación del metabolismo de los fosfolípidos con incremento de la incorporación de fósforo radioactivo en la fosfatidilcolina y el fosfatidilinositol (122).

6) Aceleración de la biosíntesis proteica y de la síntesis de la enzima respiratoria citocromo b5 en condiciones de hipoxia.

c) Efectos adversos.

Excepcionalmente al inicio del tratamiento puede presentarse un

ligera agitación que desaparece espontáneamente o con solo suspender el tratamiento durante unos días. A grandes dosis 2-3 g al día induce un 10% de efectos adversos como hiperirritabilidad, nerviosismo, insomnio o somnolencia, temblor, náuseas e hiperventilación.

d) Estudios clínicos experimentales.

-En pacientes con demencia multiinfarto tras la administración del fármaco algunos autores observan un incremento significativo de valores iniciales muy reducidos de la utilización de O₂ y glucosa y de la perfusión cerebral.

-En pacientes con demencia senil tipo Alzheimer (SDAT), demencia multiinfarto (MID) y combinación de SDAT/MID el fármaco parece eficaz para algunos autores en los siguientes síntomas: inactividad, cansancio, agotamiento, disminución de la capacidad de concentración, alteraciones de la memoria, irritación, trastornos del humor y labilidad emocional, en cambio otros autores no encuentran evidencia de eficacia terapéutica (123).

-En pacientes con infartos isquémicos agudos cerebrales la administración de piracetam determinó: incremento del metabolismo de la glucosa a nivel del área infartada y de estructuras cerebrales funcionalmente inactivas situadas en la zona marginal del infarto, aumento de la perfusión cerebral y del coeficiente de extracción y porcentaje de consumo de O₂ en la zona isquémica y el área preinfartada, incremento de la perfusión cerebral a nivel de la sustancia gris.

En estudio comparativo con dextrano y placebo se observó que

estos pacientes tratados con piracetam presentaban una mejoría más apreciable en: parestias, afasias, alteraciones del estado de conciencia y EEG (124). Frente a la codergocrina mesilato parece tener un efecto beneficioso similar a esta.

-Otros estudios experimentales.

Permitieron comprobar dos efectos principales en animales de experimentación (ratas): efecto protector frente a las consecuencias de la hipoxia cerebral, intoxicaciones e inhibición de la síntesis proteica, e influencia sobre los procesos de aprendizaje y memoria por efecto sobre las estructuras cerebrales asociativas y de la región del hipocampo.

4.23. PIRIBEDIL.

Es el 2-(piperonilpiperazin-1-il)pirimidino.

a) Usos y administración.

Se usa en el tratamiento del parkinsonismo y depresión, aunque en algunos países se usa en el tratamiento de las alteraciones circulatorias. La dosis inicial es un comprimido de 20 mg una vez al día y se aumentará progresivamente hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 20 mg tres veces al día.

b) Mecanismo de acción y acciones.

Es un agonista dopaminérgico, aumentando el débito arterial cerebral y periférico.

c) Efectos adversos.

Puede ocasionar náuseas, vómitos, vértigos, confusión, hipotermia, discinesia y alucinaciones.

d) Precauciones.

No debe de utilizarse en la insuficiencia arterial periférica debida a una compresión extrínseca, ni como alternativa terapéutica en aquellas lesiones susceptibles de reconstrucción quirúrgica vascular. Esta contraindicado en los trastornos hemorrágicos, trombosis aórtica, infarto agudo de miocardio, colapso cardiocirculatorio y durante el período pre y postoperatorio.

4.24. PIRISUDANOL.

Es el 2-dimetilaminoetil 5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metil-3-piridilmetil succinato.

a) Usos y administración.

Aunque el pirisudanol tiene actividad antidepresiva, en la forma de maleato se emplea en el tratamiento de la insuficiencias vasculares a nivel cerebral. Se emplea por vía oral a dosis de 300 mg de dos a tres veces al día.

b) Precauciones.

No simultanear con L-dopa.

4.25. PIRITINOL.

Es el 3,3'-ditiodimetilenobis (5-hidroxi-6-metil-4-piridilmetanol)dihidrocloruro monohidrato.

a) Usos y administración.

Se utiliza en el tratamiento de algunos desórdenes cerebrovasculares y mentales. Por vía oral se emplea a dosis de 600 mg al día y por vía intravenosa de 200 a 400 mg al día.

Se usa también como alternativa terapéutica a la penicilamina en la artritis reumatoide.

b) Mecanismo de acción y acciones.

Al parecer promueve la captación de glucosa a nivel cerebral.

4.26. RAUBASINA.

Es el metil 16,17-didehidro-19alfa-metil-18-oxayohimban-16-carboxilato, alcaloide obtenido de la "Vinca rosea", "Catharathus roseus" y "Rauwolfia serpentina".

a) Usos y administración.

Al ser derivado de la reserpina posee propiedades antihipertensivas pero también se emplea en el tratamiento de insuficiencias vasculares cerebrales y periféricas. La dosis oral es de 10 mg una o dos al día y se utiliza en combinación con otros principios.

b) Mecanismo de acción y acciones.

El mecanismo invocado es un aumento en la difusión de oxígeno a los tejidos mejorando la hipoxia tisular.

c) Efectos adversos.

Trastornos de tipo digestivo (náuseas, ardores, pesadez epigástrica, dispépticos, alteraciones del tránsito), insomnio, somnolencia, agitación, ansiedad, palpitaciones, vértigo, adelgazamiento, neuropatías periféricas o parestesias.

d) Precauciones.

Está desaconsejado en los tres primeros meses de embarazo, en el hipertenso este tratamiento no le dispensa del específico para la hipertensión arterial.

En caso de parestesias persistentes o pérdida de peso superior al 5 % se recomienda suspender el tratamiento.

4.27.SULOCTIDIL.

Es el 1-(4-isopropiltiofenil)-2-octilaminopropan-1-ol.

a) Usos y administración.

Ha sido usado en el tratamiento de la insuficiencia vasculares cerebrales y periféricas.

b) Efectos adversos.

Ha sido asociado con hepatotoxicidad.

4.28.VINBURNINA (EBURNAMONINA).

Es el (3alfa,16alfa)-eburnamenin-14(15H)-ona, alcaloide semisintético derivado de los alcaloides extraidos de la "Voacanga africana".

a) Usos y administración.

Se emplea en el tratamiento de las alteraciones por insuficiencia vascular cerebral.La dosis inicial es de 20 mg por vía oral cuatro veces al día y la de mantenimiento 20 mg dos o tres veces al día.Por vía intramuscular 15 mg dos veces al día.

b) Mecanismo de acción y acciones.

Tiene una actividad antiagregante plaquetaria y se le han atribuido efectos antihipóxico, oxigenador cerebral y vasoactivo.

c) Efectos adversos.

En ocasiones pueden presentarse síntomas gastrointestinales, erupciones cutáneas, cefaleas y excitación, que suelen desaparecer al suspender el tratamiento.

d) Precauciones.

En pacientes con bradicardia severa y esta contraindicado en la hipertensión intracraneal y embarazo.

4.29.VINCAMINA.

Es el metil (3alfa,16alfa)-14,15-dihidro-14beta-hidroxiernamenina-14-carboxilato, alcaloide obtenido de la "Vinca minor".

a) Usos y administración.

Se utiliza en insuficiencias vasculares cerebrales. La dosis por vía oral es de 40 a 80 mg al día. Se emplea también por vía intramuscular e intravenosa.

b) Mecanismos de acción y acciones.

Ha sido etiquetada de activador metabólico y fármaco hemorreológico. Produce mejoría del flujo cerebral regional, ya que posee efectos espasmolíticos similares a la reserpina, pero esta es fugaz sino se administra en infusión intravenosa. A grandes dosis inhibe la fosfodiesterasa.

c) Efectos adversos.

Puede ocasionar alteraciones gastrointestinales, mareos o insomnio. Por vía parenteral cardiotoxicidad, disrritmias ventriculares, lipotimia, vértigo, rubor facial, tinnitus y trombosis venosa.

d) Precauciones.

En pacientes con hipertensión arterial o disfunción cardiaca.

5.-PROBLEMAS EN EL MANEJO DE LOS FARMACOS CEREBROACTIVOS (FCA).

-Problemas en la denominación de los FCA.

Se ha abandonado el enfoque de los vasodilatadores cerebrales (VD) ya que su abordaje terapéutico ha recibido distintas críticas:

a) La arteriopatía solo está presente en un porcentaje reducido de DS y el envejecimiento cerebral es ante todo degenerativo.

b) El calibre de los vasos rígidos es poco modificable con los VD regionales, que de hecho pueden disminuir el flujo en las áreas isquémicas (fenómeno de robo de flujo).

c) Aunque algunos VD produzcan vasodilatación cutánea esto no indica que se produzca la misma respuesta en un área isquémica cerebral.

d) Solo estaría indicado un VD cuando existiera un problema espástico funcional.

e) Algunos autores consideran que el término de vasodilatadores no es el adecuado.

-Las recomendaciones para su uso se basan en estudios farmacológicos en animales o personas sanas en los que se observa un efecto vasodilatador que en ningún caso es demostrativo de una eficacia clínica práctica.

-Los FCA tienen una importancia creciente en el mercado farmacéutico de los países desarrollados.

-Su mención es escasa en los tratados de farmacología o terapéutica.

-La literatura independiente sobre estos fármacos es muy escasa y presenta numerosas deficiencias metodológicas, y los estudios clínicos realizados carecen muchas veces de las condiciones mínimas exigibles para su fiabilidad.

-La población destinataria de estos medicamentos es creciente y a menudo se prescriben para tratar síntomas neurológicos mal definidos.

-El médico se encuentra ante un conflicto entre la presión del paciente y de sus familiares para tratar esta sintomatología y la falta de criterios científicos rigurosos en la elección de estos FCA.

-Están incluidos en distintos grupos anatómicos-terapéuticos (cardiovascular y sistema nervioso central), terapéuticos (cardioterapia, vasodilatadores periféricos y psicoanalépticos), lo que dificulta los estudios que sobre ellos se realizan.

-Los resultados obtenidos con los FCA son sintomáticos y muy limitados.

-El efecto placebo existe con esta terapéutica, pero en el paciente senil tiene limitaciones y algunos riesgos.

-De la evidencia disponible no se pueden derivar indicaciones terapéuticas precisas para estos fármacos.

-Su uso debe plantearse en general como un ensayo terapéutico limitado, valorando los objetivos obtenidos en un periodo de tiempo definido.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El aumento de la vida media de los ciudadanos está generando una proporción cada vez mayor de la población geriátrica. La gratuidad de la medicación en esta población unido a la mayor carga de problemas de salud que padece conduce a una acaparación de recursos sanitarios, entre ellos un gran consumo farmacéutico.

Una de las patologías que mayor consumo de fármacos induce a los ancianos que las padecen, son las enfermedades de la circulación cerebral, así es fácil de entender que el subgrupo terapéutico denominado C04A-Vasoterapias cerebral y periférica fuese el de mayores ventas en términos económicos en 1989, con 24.595 millones de pesetas, constituyendo el 6,83 % del total facturado.

Cuando el paciente es un anciano deberían tenerse en cuenta una serie cambios biológicos que determinan modificaciones farmacodinámicas (modificaciones receptoriales y en los mecanismos de homeostasis) y modificaciones farmacocinéticas (absorción, distribución y metabolismo) que requieren una serie de consideraciones especiales en estos pacientes: El régimen terapéutico debería consistir en la mínima cantidad de los fármacos más eficaces, debiéndose elegirse aquellos que produzcan efectos adversos con menor probabilidad. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de interacción entre los fármacos. Ajustar dosis y revisar regularmente la necesidad de tratamiento.

Ya en la Asamblea Mundial de la Salud, celebrada por la OMS en 1984 se llamó la atención a la opinión médica mundial sobre el elevado porcentaje de ancianos que consumían algún medicamento;

la alta incidencia de efectos adversos de estos medicamentos en los ancianos y el consumo indiscriminado de fármacos de utilidad dudosa o nula en el tratamiento de los problemas de salud de los ancianos, entre ellos los fármacos cerebroactivos.

No hemos encontrado sin embargo, estudios de prevalencia del consumo de estos fármacos cerebroactivos a nivel hospitalario, donde la valoración de su eficacia clínica es más fácil. Por todo ello, hemos considerado de gran interés realizar un estudio retrospectivo a nivel hospitalario que haga referencia a la prescripción de fármacos cerebroactivos en ancianos y a la incidencia de efectos adversos de los mismos. Para ello, hemos elegido el Hospital "Virgen Macarena" de Sevilla, concretamente su Servicio de Neurología, donde el número de pacientes con patología cerebrovascular es más importante y por tanto la incidencia de utilización de fármacos cerebroactivos más significativa. Como generalmente este grupo de fármacos no constituye la medicación única en estos pacientes, hemos recogido simultáneamente y analizado en los resultados la presencia de otros tipos de medicación general.

Los resultados que de este estudio se deriven podrían servir como muestra de lo que acontece en nuestro sistema sanitario a nivel hospitalario y ayudarían a entender lo que sucede en Atención Primaria. Las conclusiones que del mismo se obtengan podrían en su caso contribuir a la mejora de la calidad terapéutica y asistencial.

III. MATERIAL Y METODOS.

El trabajo se ha llevado a cabo en el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario "Virgen Macarena" de Sevilla y en la Cátedra de Farmacología del Departamento de Farmacología, Pediatría y Radiología de la Universidad de Sevilla.

Se recogieron todas las historias clínicas de aquellos pacientes que ingresaron en el Servicio de Neurología en el periodo comprendido desde 1984 a 1989 y que reuniesen como requisitos en el momento de su ingreso el tener más de 65 años y un diagnóstico de insuficiencia cerebrovascular aguda o crónica. Esta selección de historias clínicas, arrojó un total de 180 que fueron analizadas para el presente trabajo.

Las historias fueron sometidas a un protocolo de encuesta en el que se recogen datos generales, clínicos y de exploración, diagnósticos, evolución, farmacológicos y efectos adversos.

1) Datos generales.

Edad, sexo, año de ingreso, días de estancia en el hospital, antecedentes personales y familiares.

2) Datos clínicos.

Síntomas de ingreso y datos de exploración neurológica.

3) Medios diagnósticos.

-Analítica: Glucemia, colesterol, VSG y leucocitos.

-Pruebas complementarias: Número, tipo (EKG, EEG, TAC, Doppler, RNM) y hallazgos.

4) Número y tipo de diagnósticos.

5) Evolución.

Factores que podrían estar relacionados con la misma: edad, antecedentes personales y utilización de FCA.

6) Farmacología general.

Estudio de número de fármacos, preparados comerciales, principios activos, clasificación por grupos anatómico-terapéuticos y terapéuticos.

- Medicación previa.

- Medicación en la estancia hospitalaria.

- Medicación en el alta médica.

- Medicación en las tres revisiones médicas siguientes.

Se estudia asimismo, la calidad de la prescripción, en función del número de medicamentos monocomponentes utilizados y del valor intrínseco de los mismos.

7) Fármacos cerebroactivos.

Estudio del número, dosis, vías de administración, preparados comerciales, principios activos, grupo anatómico-terapéutico y terapéutico a que pertenecen en:

- Medicación previa.

- Medicación en la estancia hospitalaria.

- Medicación en el alta médica.

- Medicación en las tres revisiones médicas.

8) Efectos adversos.

Se describen las reacciones adversas detectadas tanto en la terapéutica general como en la referente a fármacos cerebroactivos durante la estancia hospitalaria.

Los medicamentos se anotan por el nombre comercial y se transcriben a principios activos, siendo clasificados según la AC (Clasificación Anatómica), desarrollada por la EPhMRA (European Pharmaceutical Market Research Association) y el IPHGR (International Pharmaceutical Research Group), implantada en Europa Occidental, Latinoamérica y Oriente Próximo, siendo la más usada en España (es oficial por la OM de 13 de Mayo de 1985, actualizada por la OM de 13 de Octubre de 1989) por la mayoría de los organismos relacionados con el tema de medicamentos (Insalud, Ministerio Sanidad, Industria, etc.). Entre sus ventajas destacan su caracter internacional y que no es demasiado exhaustiva, lo que permite la inclusión de principios activos muy variados sin tener que introducir modificaciones que afecten a toda la clasificación en cortos espacios de tiempo (125).

Los datos fueron procesados por un ordenador IBM PS/2 model. 30-021, con sistema operativo MS DOS 3.30.

El programa con el que se realizó el modelo de encuesta (Tabla VIII) fué el D-BASE III Plus.

Tabla VIII. Encuesta modelo según programa informático D-BASE III Plus.

Estructura para base de datos : C:FARMACER.DBF.

Número de Registros: 180.

Campo	Nombre Campo	Tipo	Anchura	Dec.
1	NOMBRE	CHARACTER	40	
2	SEXO	LOGICO	1	
3	EDAD	NUMERICO	3	0
4	FECHAING	FECHA	8	
5	ESTANCIA	NUMERICO	3	0
6	NUMSINTING	NUMERICO	1	0
7	SINTOMINGR	CHARACTER	20	
8	NUMANTEPER	NUMERICO	1	0
9	ANTECEPERS	CHARACTER	15	
10	NUMMEDPREV	NUMERICO	2	0
11	TIPOMP	CHARACTER	65	
12	MEDPREVIA	CHARACTER	65	
13	ANTECFAMIL	LOGICO	1	
14	CONSCIENTE	NUMERICO	1	0
15	DISARTRIA	NUMERICO	1	0
16	DESVCOMIBU	LOGICO	1	
17	REFLEJOS	NUMERICO	1	0
18	SENSIBILID	NUMERICO	1	0
19	FUERZAMUSC	NUMERICO	1	0
20	EXTFUERMUS	NUMERICO	1	0
21	ANALITICA	LOGICO	1	
22	HIPERGLUC	LOGICO	1	
23	HIPERCOLES	LOGICO	1	
24	VSGELEVADA	LOGICO	1	
25	LEUCOCITOS	LOGICO	1	
26	NUMPRUECOM	NUMERICO	1	0
27	EKG	LOGICO	1	
28	ALTEREKG	CHARACTER	10	
29	EEG	LOGICO	1	
30	ALTEREEG	CHARACTER	10	
31	TAC	LOGICO	1	
32	ALTERTAC	CHARACTER	15	
33	DOPPLER	LOGICO	1	
34	ALTERDOPP	CHARACTER	15	
35	RMN	LOGICO	1	
36	ALTERRMN	CHARACTER	15	
37	NUMDIAG	NUMERICO	1	0
38	DIAGNOSTIC	CHARACTER	15	
39	EVOLUCION	NUMERICO	1	0
40	FCESTANC	CHARACTER	10	
41	NUMFCEST	NUMERICO	1	0

42	NTIVDOSIES	NUMERICO	4	0
43	NTIVDIASES	NUMERICO	3	0
44	NTODOSISES	NUMERICO	4	0
45	NTODIASES	NUMERICO	3	0
46	NTESES	CARACTER	10	
47	HVIVDOSIES	NUMERICO	4	0
48	HVIVDIASES	NUMERICO	3	0
49	HVODOSISES	NUMERICO	4	0
50	HVODIASES	NUMERICO	3	0
51	HVESES	CARACTER	10	
52	VSIVDOSIES	NUMERICO	4	0
53	VSIVDIASES	NUMERICO	3	0
54	VSODOSISES	NUMERICO	4	0
55	VSODIASES	NUMERICO	3	0
56	VSESES	CARACTER	10	
57	NME	NUMERICO	2	0
58	TIPOME	CARACTER	65	
59	MEDEST1	CARACTER	65	
60	MEDEST2	CARACTER	65	
61	FCALTA	NUMERICO	1	0
62	FCALT	CARACTER	10	
63	NTDOSISALT	NUMERICO	4	0
64	HVDOSISALT	NUMERICO	4	0
65	VSDOSISALT	NUMERICO	4	0
66	NMA	NUMERICO	2	0
67	TMA	CARACTER	65	
68	MA	CARACTER	65	
69	NMR1	NUMERICO	2	0
70	TMR1	CARACTER	50	
71	MR1	CARACTER	65	
72	NMR2	NUMERICO	2	0
73	TMR2	CARACTER	50	
74	MR2	CARACTER	65	
75	NMR3	NUMERICO	2	0
76	TMR3	CARACTER	50	
77	MR3	CARACTER	65	
78	ESFCREV	CARACTER	10	
79	ESDFREV	CARACTER	10	

IV. RESULTADOS.

Del análisis de las 180 historias se obtienen los siguientes datos:

1) Datos generales.

-Sexo.

Varones 90 (50 %).

Hembras 90 (50 %).

La proporción hombre/mujer es 1.

-Edad.

La edad media fué de 73,79 +/- 6,02 años, con un rango de 65 a 91 años, presentando la siguiente distribución por grupos de edad.

Grupo edad	Nº pacientes
65 a 69 años	53 (29,44 %)
70 a 74 años	51 (28,33 %)
75 a 79 años	38 (21,11 %)
= ó >80 años	38 (21,11 %)

-Año de ingreso.

La distribución de los pacientes según el año de ingreso fué la siguiente:

Año	Nº pacientes
1984	8 (4,44 %)
1985	27 (15,00 %)
1986	49 (27,22 %)
1987	47 (26,11 %)
1988	26 (14,44 %)
1989	23 (12,77 %)

-Estancia.

La estancia media fué de 23,26 +/- 21,43 días, con un rango de 1 a 171 días, siendo el número total de días de hospitalización de 4188.

-Antecedentes personales y familiares.

Se recogen los siguientes antecedentes personales: Hipertensión arterial, diabetes mellitus, accidente vascular cerebral, accidente isquémico transitorio, cardiopatía isquémica ó infarto de miocardio y fibrilación auricular.

El número de estos antecedentes por paciente, así como el número global de los mismos se recogen en la tabla IX.

Los antecedentes familiares solo vienen recogidos en 12 historias (6,66 %) , en las restantes historias (93,33 %), dicho dato ha sido omitido, lo que no indica necesariamente la carencia de antecedentes familiares.

Tabla IX.- Antecedentes personales recogidos al ingreso.

A) Distribución por pacientes.

Patología	Nº pacientes
HTA (hipertensión arterial)	107 (59,44 %)
DM (diabetes mellitus)	56 (31,11 %)
AVC (acc. vascular cerebral)	39 (21,66 %)
Cardiopatía isquémica	25 (13,88 %)
AIT (acc. isquémico transitorio)	22 (12,22 %)
Fibrilación auricular	5 (2,77 %)
IAM (infarto agudo miocardio)	2 (1,11 %)

B) Distribución por número de patologías.

Nº patologías	Nº pacientes
0	27 (15,00 %)
1	77 (42,77 %)
2	51 (28,33 %)
3	23 (12,77 %)
4	2 (1,11 %)

2) Datos clínicos.

-Síntomas de ingreso.

La relación global de síntomas referidos al ingreso (en el Área de Urgencias), el número de pacientes afectados por los mismos y el número de síntomas que presentaba cada paciente, quedan reflejados en las tablas X y XI.

Tabla X.- Sintomatología referida al ingreso.

Síntomas	Nº síntomas	pacientes
Pérdida de fuerza en extremidades	73	40,55 %
Disartria	55	30,55 %
Hemiplejía	51	28,33 %
Desviación de comisura bucal	34	18,88 %
Episodio previo pérdida conciencia	30	16,66 %
Afasia	22	12,22 %
Cefalea	21	11,66 %
Estupor o confusión mental	21	11,66 %
Inestabilidad o vértigo	17	9,44 %
Convulsión	16	8,88 %
Alteraciones psíquicas	14	7,77 %
Vómitos	10	5,55 %
Coma	10	5,55 %
Desorientación témporo-espacial	8	4,44 %
Pérdida de visión	8	4,44 %
Relajación de esfínteres	7	3,88 %
Amnesia	4	2,22 %
Fiebre	1	0,55 %

Tabla XI.- Número de síntomas por paciente referidos al ingreso.

Nº síntomas	Nº pacientes
0	5 (2,77 %)
1	45 (25,00 %)
2	69 (38,33 %)
3	36 (20,00 %)
4	17 (9,44 %)
5	6 (3,33 %)
6	2 (1,11 %)

-Exploración neurológica.

Esta exploración se suele realizar una vez el enfermo es ingresado, los hallazgos detectados en la misma quedan resumidos en la tabla XII.

Tabla XII.- Hallazgos detectados en la exploración neurológica.

	Hallazgo exploratorio	Nº pacientes
CONCIENCIA:	Conservada	131 (72,77 %)
	Estupor	34 (18,88 %)
	Coma	15 (8,33 %)
DISARTRIA	Ausente	61 (33,88 %)
	Leve o moderada	71 (39,44 %)
	Severa	48 (26,66 %)
DESVIACION COM. BUCAL	Ausente	137 (76,11 %)
	Presente	43 (23,88 %)
REFLEJOS	Normales	85 (47,22 %)
	Hiporreflexia	65 (36,11 %)
	Hiperreflexia	28 (15,55 %)
	No consta hist.	2 (1,11 %)
SENSIBILIDAD	Normal	100 (55,55 %)
	Disminuida	72 (40,00 %)
	Aumentada	5 (2,77 %)
	No consta hist.	3 (1,66 %)
FUERZA MUSC.	Normal	33 (18,33 %)
	Pérdida leve	31 (17,22 %)
	Pérdida moderada	27 (15,00 %)
	Pérdida severa	88 (48,88 %)
	No consta hist.	1 (0,55 %)
EXTENSION DE PERDIDA DE FUERZA MUSC.	Sin afectación de extremidades	41 (22,77 %)
	Una extremidad	21 (11,66 %)
	Dos extremidades	102 (56,11 %)
	Generalizada	15 (8,33 %)
	No consta hist.	2 (1,11 %)

3) Medios diagnósticos.

Se han dividido los mismos en analítica sanguínea y exámenes complementarios.

-Analítica sanguínea.

Se determinan en la misma los siguientes parámetros: glucemia, colesterol, VSG y leucocitos.

La analítica sanguínea se practicó a 150 pacientes (83,33 %), los resultados de la misma, así como el número total de alteraciones figuran en las tablas XIII y XIV.

Tabla XIII.- Resultados de las pruebas analíticas

(VSG, colesterol, glucemia y leucocitos).

Pacientes sin analítica	30 (16,66 %)
Pacientes con analítica	150 (83,33 %)
-Sin hallazgos	58 (38,66 %)
-Alterada	92 (61,33 %)
+ Elevación glucemia	24 (16,00 %)
+ " VSG	15 (10,00 %)
+ " colesterol	13 (8,66 %)
+ " glucemia y colesterol	9 (6,00 %)
+ " glucemia y leucocitos	7 (4,66 %)
+ " leucocitos	6 (4,00 %)
+ " colesterol y VSG	6 (4,00 %)
+ " glucemia y VSG	5 (3,33 %)
+ " VSG y leucocitos	4 (2,66 %)
+ " colesterol y leucocitos	1 (0,66 %)
+ " glucemia, colesterol y VSG	1 (0,66 %)
+ " glucemia, colest., VSG y leuc.	1 (0,66 %)

Tabla XIV.- Relación global de hallazgos analíticos.

Alteración	Nº hallazgos	% analítica
Hiperglucemia	47	31,33
VSG elevada	32	21,33
Hipercolesterolemia	30	20,00
Leucocitosis	20	13,33

-Pruebas complementarias.

Se analizan las siguientes pruebas complementarias: EKG, EEG, TAC, Doppler y RMN:

Se realizaron un total de 305 exámenes, lo que equivale a 1,69 pruebas por paciente. El número total de cada prueba, así como el número y clase de prueba por paciente se reflejan en las tablas XV y XVI.

•TAC.

Los resultados de los 113 TAC practicados y los hallazgos más frecuentes de los mismos se resumen en las tablas XVII y XVIII.

•EKG.

Los resultados de los 102 EKG realizados y los hallazgos más frecuentes están presentes en las tablas XIX y XX.

•EEG.

De los 55 EEG realizados se apreció una actividad fundamental enlentecida en 44 (80,00 %), no encontrándose otros hallazgos en el resto.

•Doppler.

Los resultados de los 32 Doppler realizados y los hallazgos más frecuentes se hallan en las tablas XXI y XXII.

•RMN.

De las 3 RMN practicadas en estos pacientes 2 (66,66 %) presentaban infarto + atrofia cortical y subcortical, presentando solo atrofia cortical y subcortical la restante.

Tabla XV.- Relación del número y tipo de pruebas complementarias por paciente (EKG, EEG, TAC, Doppler y RMN).

Nº Total pruebas	Nº pacientes	Tipo prueba	Nº específico de cada prueba
0	25 (13,88 %)		
1	53 (29,44 %)	TAC	27
		EKG	18
		EEG	2
		DOPPLER	2
2	60 (33,33 %)	EKG y TAC	29
		EEG y TAC	15
		EEG y EKG	8
		EKG y DOPPLER	5
		TAC y DOPPLER	3
3	27 (15,00 %)	EKG, EEG y TAC	19
		EKG, TAC y DOPPLER	13
		EKG, EEG y DOPPLER	2
		EKG, TAC y RMN	1
4	7 (3,88 %)	EKG, EEG, TAC y DOP.	5
		EKG, TAC, DOP. y RMN	2
5	0		

Tabla XVI.- Número total de pruebas complementarias realizadas y porcentaje de pacientes con las mismas.

Tipo prueba	Nº exámenes	% pacientes
TAC	113	62,77
EKG	102	56,66
EEG	55	30,55
DOPPLER	32	17,77
RMN	3	1,66

Tabla XVII.- Relación de resultados en los TAC realizados.

Hallazgos	Nº TAC
Acys* + infarto	29 (25,66 %)
Infarto	27 (23,89 %)
Acys	20 (17,69 %)
Hipodensidad	13 (11,50 %)
Acys + hipodensidad	8 (7,07 %)
Sin hallazgos	5 (4,42 %)
Acys + hidrocefalia	2 (1,76 %)
Infartos múltiples	2 (1,76 %)
Hidrocefalia	1 (0,88 %)
Acys + infartos múltiples	1 (0,88 %)
Acys + leucoaraiosis **	1 (0,88 %)
Acys + hidrocefalia + infarto	1 (0,88 %)
Acys + infarto + leucoaraiosis	1 (0,88 %)
Acys + infartos múltiples	1 (0,88 %)
Atrofia severa	1 (0,88 %)
Número total de TAC	113

* Atrofia cortical y subcortical.

** Areas claras o transparentes en la sustancia blanca cerebral.

Tabla XVIII.- Relación de hallazgos globales en el TAC según su frecuencia.

Total de hallazgos	Número
Acys *	63 (40,12 %)
Infarto	58 (36,94 %)
Hipodensidad	21 (13,37 %)
Sin hallazgos	5 (3,18 %)
Hidrocefalia	4 (2,54 %)
Infartos múltiples	3 (1,91 %)
Leucoaraiosis	2 (1,27 %)
Atrofia severa	1 (0,63 %)
Total de hallazgos	157

* Atrofia cortical y subcortical.

Tabla XIX.-Relación de resultados en los EKG realizados.

Hallazgos	Nº EKG
Fibrilación auricular (fa)	27 (26,47 %)
Cardiopatía isquémica (ci)	27 (26,47 %)
Sin hallazgos	24 (23,55 %)
Hipertrofia ventricular izq.(hvi)	5 (4,90 %)
Hemibloqueo anterior izq. (hai)	4 (3,92 %)
Extrasístoles ventriculares (esv)	2 (1,96 %)
Bloqueo de rama derecha (brd)	2 (1,96 %)
Bloqueo de rama izq. (bri)	2 (1,96 %)
Bloqueo aurículo-ventricular (ba-v)	1 (0,98 %)
Bradicardia sinusal (bs)	1 (0,98 %)
Marcapasos	1 (0,98 %)
Fa + ci	1 (0,98 %)
Fa + ba-v	1 (0,98 %)
Fa + esv + hvi	1 (0,98 %)
Fa + brd	1 (0,98 %)
Fa + esv	1 (0,98 %)
Brd + esv	1 (0,98 %)
Total EKG	102

Tabla XX.- Relación de hallazgos globales en el EKG según su frecuencia.

Total de hallazgos	Número
Fibrilación auricular	32 (30,35 %)
Cardiopatía isquémica	28 (25,68 %)
Sin hallazgos	24 (22,01 %)
Hipertrofia ventricular izq.	6 (5,50 %)
Extrasístoles ventriculares	5 (4,58 %)
Otros	14 (12,84 %)
Total	109

Tabla XXI.- Relación de resultados en los Doppler realizados.

Hallazgos	Nº Doppler
Aumento resistencias vasculares (arv)	8 (25,00 %)
Estenosis carótidas internas (eci)	5 (15,62 %)
Sobrecarga carótida izquierda (sci)	3 (9,37 %)
Estenosis ambas carótidas (eac)	3 (9,37 %)
Turbulencia bifurcación izquierda (tbi)	2 (6,25 %)
Tortuosidad vertebral izquierda (tvi)	2 (6,25 %)
Bucle carótida interna izquierda (bcii)	1 (3,12 %)
Bucle carótida interna derecha (bcid)	1 (3,12 %)
Ateroma carótida interna (aci)	1 (3,12 %)
Ateroma subclavia derecha (asd)	1 (3,12 %)
Sin hallazgos	1 (3,12 %)
Tbi + bcid	1 (3,12 %)
Arv + bcii	1 (3,12 %)
Tvi + sci	1 (3,12 %)
Eci + sobrecarga carótida externa	1 (3,12 %)
Total doppler	32

Tabla XXII.- Relación de hallazgos globales en el doppler según su frecuencia.

Hallazgos	Número
Aumento resistencias vasculares	9 (25,00 %)
Estenosis carótidas internas	6 (16,66 %)
Sobrecarga carótida izquierda	4 (11,11 %)
Estenosis ambas carótidas	3 (8,33 %)
Turbulencia bifurcación izquierda	3 (8,33 %)
Tortuosidad vertebral izquierda	3 (8,33 %)
Bucle carótida interna izquierda	2 (5,55 %)
Bucle carótida interna derecha	2 (5,55 %)
Ateroma carótida interna	1 (2,77 %)
Sobrecarga carótida externa derecha	1 (2,77 %)
Ateroma subclavia derecha	1 (2,77 %)
Sin hallazgos	1 (2,77 %)
Total hallazgos	36

4) Diagnósticos.

Se emitieron un total de 301 diagnósticos, lo que equivale a 1,67 +/- 0,845 diagnósticos por paciente, con un rango desde 1 a 5 diagnósticos.

El número de diagnósticos por paciente fué el siguiente:

Con 1 diagnóstico.....	96	pacientes	(53,33 %)
Con 2 diagnósticos.....	53	"	(29,44 %)
Con 3 "	26	"	(14,44 %)
Con 4 "	4	"	(2,22 %)
Con 5 "	1	"	(0,55 %)

La relación de diagnósticos según su frecuencia figuran en la tabla XXIII.

Tabla XXIII.- Relación total de diagnósticos emitidos al alta.

Diagnóstico	Número
Accidente vascular cerebral	147 (48,83 %)
Hipertensión arterial	38 (12,62 %)
Demencia	36 (11,96 %)
Diabetes mellitus	21 (6,97 %)
Cardiopatía isquémica	19 (6,31 %)
Epilepsia	12 (3,98 %)
Fibrilación auricular	9 (2,99 %)
Accidente isquémico transitorio	5 (1,66 %)
Infarto agudo de miocardio	5 (1,66 %)
Síndrome pseudobulbar	2 (0,66 %)
Encefalopatía	1 (0,33 %)
Esclerosis múltiple	1 (0,33 %)
Leucoaraiosis	1 (0,33 %)
Leucosis linfoide crónica	1 (0,33 %)
Proceso expansivo	1 (0,33 %)
Embolismo pulmonar	1 (0,33 %)
Total diagnósticos	301

5) Evolución.

La evolución que presentaron los 180 pacientes fué la siguiente:

Favorable.....	102	pacientes	(56,66 %)
Exitus.....	31	"	(17,22 %)
Estacionaria.....	23	"	(12,77 %)
Traslado.....	19	"	(10,55 %)
Mala.....	5	"	(2,77 %)

La evolución según los grupos de edad de los pacientes, el número de antecedentes personales y si tomaban o no FCA se reflejan en la tabla XXIV.

Se estudiaron los éxitus según:

1) Grupos de edad:

Exitus	65-69 años	70-74años	75-79años	>79años
Si	4	6	9	12
No	49	45	29	26

2) Si tomaban o no FCA.

Exitus	Con FCA	Sin FCA
Si	23	8
No	106	43

3) Si tenían o no antecedentes personales (AP)

Exitus	Con AP	Sin AP
Si	27	4
No	126	23

Al aplicar la chi cuadrado se obtuvo una relación de

dependencia ($p < 0,05$) entre los éxitos con la edad y la toma de FCA, no así con los antecedentes personales.

La evolución de los pacientes según el número de FCA figura en la tabla XXV. Es de destacar en la misma que el número más elevado de FCA (tres) se emplearon en su mayoría en pacientes que evolucionaron mal. En la tabla XXV se compara la evolución de los pacientes según los FCA más prescritos.

Tabla XXIV.- Evolución de los pacientes en función de sus características individuales.

A) Según la edad.

Evolución	65-69 años	70-74 años	75-79 años	> 79 años
Favorable	41 (77,3%)	31 (60,8%)	18 (47,3%)	12 (31,6%)
Exitus	4 (7,5%)	6 (11,8 %)	9 (23,7 %)	12 (31,6%)
Estacionaria	4 (7,5%)	9 (17,6%)	5 (13,2%)	5 (13,2%)
Traslado	4 (7,5%)	5 (9,8%)	5 (13,2%)	5 (13,2%)
Mala	0	0	0	4 (10,5%)

B) Según el número de antecedentes personales * (AP).

Evolución	0 ap	1 ap	2 ap	>2 ap
Favorable	19 (70,3%)	42 (54,5%)	30 (58,8%)	11 (44,0%)
Exitus	4 (14,8%)	10 (12,9%)	11 (21,6%)	6 (24,0%)
Estacionaria	1 (3,8%)	10 (13,0%)	7 (13,8%)	5 (20,0%)
Traslado	2 (7,4%)	13 (16,9%)	2 (4,0%)	2 (8,0%)
Mala	1 (3,8%)	2 (2,7%)	1 (2,0%)	1 (4,0%)
Total	27	77	51	25

* Referida a antecedentes personales recogidos al ingreso tabla IX pg 106.

Tabla XXV.- Evolución de los pacientes en función de la terapéutica farmacológica.

A) Según el número de fármacos cerebroactivos (fca) utilizados.

Evolución	0 fca	1 fca	2 fca	3fca
Favorable	30 (58,9%)	53 (60,0%)	18 (51,4%)	1 (20,0%)
Exitus	8 (15,7%)	11 (12,4%)	9 (25,8%)	3 (60,0%)
Estacionaria	11 (21,6%)	7 (7,9%)	4 (11,4 %)	1 (20,0%)
Traslados	2 (4,0%)	13 (14,7%)	4 (11,4%)	0
Mala	0	5 (5,7%)	0	0
Total	51	89	35	5

B) Pacientes tratados con los principios activos más usados (monoterapia).

Evolución	Piracetam *	Pentoxifilina **
Favorable	36 (54,5%)	11 (73,3%)
Exitus	11 (16,7%)	0
Estacionaria	5 (7,6%)	1 (6,7%)
Traslado	11 (16,7%)	2 (13,3%)
Mala	3 (4,5%)	1 (6,7%)
Total	66	15

* Nootropil.

** Hemovas.

6) Terapéutica farmacológica general.

Se hace un estudio de la prescripción farmacológica previa al ingreso, durante la estancia hospitalaria, en el alta médica y en las tres primeras revisiones.

-Medicación previa al ingreso.

El número y tipo de medicación previa solo constaba en 78 pacientes (43,33 %). Se analizaron un total de 229 prescripciones a partir de 90 preparados comerciales, 78 monofármacos y 12 polifármacos. En conjunto comprenden 86 principios activos.

El 91,26 % de los 229 medicamentos eran monocomponentes y el 48,41 % de la mismos tenía un valor intrínseco elevado.

La media de la relación medicamento/paciente es de 2,93 +/- 1,77 con un rango que vá desde 1 a 9 fármacos.

El número de fármacos por paciente fué:

•Con 1 fármaco.....	21	pacientes	(26,92 %)
•Con 2 fármacos.....	13	"	(16,66 %)
•Con 3 "	19	"	(24,35 %)
•Con 4 "	12	"	(15,38 %)
•Con 5 "	8	"	(10,25 %)
•Con 6 "	1	"	(1,28 %)
•Con 7 "	2	"	(2,56 %)
•Con 8 "	1	"	(1,28 %)
•Con 9 "	1	"	(1,28 %)

La distribución por grupos anatómico-terapéuticos y grupos terapéuticos aparecen en las tablas XXVI y XXVII.

La relación de preparados comerciales más prescritos en la medicación previa al ingreso aparecen en la tabla XXVIII.

Tabla XXVI.- Distribución por grupos anatómico-terapéuticos de los medicamentos utilizados en la medicación previa al ingreso.

Grupo anatómico-terapéutico	Nº empleos
Aparato cardiovascular	119 (51,96 %)
" digestivo y metabolismo	59 (25,76 %)
Sistema nervioso central	35 (15,28 %)
Aparato respiratorio	10 (4,36 %)
Sangre y órganos hematopoyéticos	2 (0,87 %)
Preparados gen-urin. y horm.sexuales	2 (0,87 %)
Aparato locomotor	1 (0,43 %)
Preparados hormonales sistémicos	1 (0,43 %)
Total fármacos	229 (100,00 %)

Tabla XXVII.- Relación por grupos terapéuticos de la medicación
previa al ingreso.

Grupo terapéutico	Nº empleos
Cardioterapia	49 (21,39 %)
Vasodilatadores periféricos	30 (13,10 %)
Diuréticos	24 (10,48 %)
Anticoagulantes e inh. agregación plaq.	23 (10,04 %)
Antidiabéticos	22 (9,60 %)
Psicolépticos	20 (8,73 %)
Hipotensores	15 (6,55 %)
Psicoanalépticos	9 (3,93 %)
Antiasmáticos	7 (3,05 %)
Analgésicos	5 (2,18 %)
Antiácidos,antiflat. y antiúlcera péptica	5 (2,18 %)
Vitaminas	3 (1,31 %)
Suplementos minerales	3 (1,31 %)
Antigripales y antitusígenos	3 (1,31 %)
Laxantes	3 (1,31 %)
Urológicos	2 (0,87 %)
Estimulantes del apetito	1 (0,43 %)
Antiparkinsonianos	1 (0,43 %)
Antiepilépticos	1 (0,43 %)
Antigotosos	1 (0,43 %)
Corticoesteroides sistémicos	1 (0,43 %)
Vasoprotectores	1 (0,43 %)
Total fármacos	229 (100,00 %)

Tabla XXVIII.- Relación de preparaciones comerciales más prescritas en la medicación previa al ingreso.

Preparación comercial	Principio activo	Nº empleos
Adalat	Nifedipina	19 (8,29 %)
Disgren	Trifusal	18 (7,86 %)
Digoxina	Digoxina	13 (5,67 %)
Ameride	Hidroclorotiacida + amilorida	5 (2,18 %)
Nootropil	Piracetam	5 (2,18 %)
Hemovas	Pentoxifilina	5 (2,18 %)
Daonil	Glibenclamida	5 (2,18 %)
Tranxilium	Cloracepato	5 (2,18 %)
Isoket retard	Dinitrato de isosorbida	5 (2,18 %)
Stugerón	Cinarizina	4 (1,74 %)
Somazina	CDP-colina	4 (1,74 %)
Aldoleo	Clortalidona + espironolactona	3 (1,31 %)
Capoten	Captopril	3 (1,31 %)
Higrotona	Clortalidona	3 (1,31 %)
Salidur	Furosemida + triamterene	3 (1,31 %)
Aldactacine	Espironolactona + altizida	3 (1,31 %)
Sermión	Nicergolina	3 (1,31 %)
Persantín	Dipiridamol	3 (1,31 %)
Dognatil	Sulpirida	3 (1,31 %)
Meleril	Tioridazina	3 (1,31 %)
Theodur	Teofilina	3 (1,31 %)
Malción	Triazolam	3 (1,31 %)
Total		121 (53,36 %)

-Medicación en la estancia.

Durante la estancia hospitalaria se utilizan un total de 1336 prescripciones en 180 pacientes, para ello se emplearon 156 preparados comerciales, de los cuales 137 eran monofármacos y 19 polifármacos. El número de principios activos fué de 157.

El 94,16 % de los 1336 medicamentos utilizados eran monocomponentes y el 55,08 % de los mismos tenía un valor intrínseco elevado.

La utilización media de fármacos por paciente fué de 7,42 +/- 3,96 con un rango de 1 a 24 fármacos.

La relación fármacos/diagnóstico fué de 4,43.

El número de fármacos por paciente figuran en la tabla XXIX.

La distribución de los mismos por grupos anatómicos-terapéuticos y grupos terapéuticos aparecen en las tablas XXX y XXXI.

La relación de preparados comerciales más utilizados durante la estancia hospitalaria se reflejan en la tabla XXXII.

Tabla XXIX.- Relación del número de medicación en la estancia por paciente.

NO fármacos	NO pacientes
1	2 (1,11 %)
2	6 (3,33 %)
3	14 (7,77 %)
4	26 (14,44 %)
5	24 (13,33 %)
6	13 (7,22 %)
7	15 (8,33 %)
8	21 (11,66 %)
9	12 (6,66 %)
10	14 (7,77 %)
11	9 (5,00 %)
12	4 (2,22 %)
13	3 (1,66 %)
14	9 (5,00 %)
15	4 (2,22 %)
16	1 (0,55 %)
17	1 (0,55 %)
20	1 (0,55 %)
22	1 (0,55 %)
24	1 (0,55 %)
Total pacientes	180 (100,00 %)

Tabla XXX.-Distribución por grupos anatómico-terapéuticos de los medicamentos utilizados en la estancia hospitalaria.

Grupo anatómico-terapéutico	Nº empleos
Aparato digestivo y metabolismo	313 (23,42 %)
Sangre y órganos hematopoyéticos	301 (22,52 %)
Aparato cardiovascular	248 (18,56 %)
Sistema nervioso central	242 (18,11 %)
Antiinfecciosos via general	99 (7,41 %)
Preparados hormonales sistémicos	53 (3,96 %)
Aparato respiratorio	46 (3,44 %)
Aparato locomotor	15 (1,12 %)
Preparados génito-urinarios y horm. sex.	15 (1,12 %)
Dermatológicos	2 (0,14 %)
Organos de los sentidos	2 (0,14 %)
Total fármacos	1336 (100,00 %)

Tabla XXXI.- Relación de los grupos terapéuticos utilizados durante la estancia hospitalaria.

Grupo terapéutico	Nº empleos
Anticoagulantes e inh. agregación plaquetaria	153 (11,45 %)
Sustitutos plasma y soluciones para infusión	147 (11,00 %)
Cardioterapia	134 (10,02 %)
Psicoanalépticos	116 (8,68 %)
Antiácidos, antiflat. y antiúlceras péptica	105 (7,85 %)
Antibióticos sistémicos	92 (6,88 %)
Antidiabéticos	72 (5,38 %)
Vasodilatadores periféricos	65 (4,86 %)
Psicolépticos	59 (4,41 %)
Laxantes	54 (4,04 %)
Corticoesteroides sistémicos	53 (3,96 %)
Vitaminas	49 (3,66 %)
Diuréticos	34 (2,54 %)
Analgésicos	33 (2,47 %)
Antigripales y antitusígenos	31 (2,32 %)
Antiepilépticos	30 (2,24 %)
Urológicos	15 (1,12 %)
Antiasmáticos	13 (0,97 %)
Antieméticos y procinéticos	8 (0,59 %)
Antiespasmódicos y anticolinérgicos gastroint.	8 (0,59 %)
Antidiarreicos, antiinfecc. y antiinfl. intest.	8 (0,59 %)
Antiinflamatorios y antirreumáticos no ester.	8 (0,59 %)

Hipotensores	7 (0,52 %)
Vasoprotectores	7 (0,52 %)
Suplementos minerales	6 (0,44 %)
Antituberculosos	4 (0,29 %)
Antiparkinsonianos	4 (0,29 %)
Estomatológicos	3 (0,22 %)
Antimicóticos	3 (0,22 %)
Antigotosos	3 (0,22 %)
Descongestionantes y antiinfecc. faríngeos	2 (0,14 %)
Miorrelajantes	2 (0,14 %)
Antiinflamatorios y antirreumáticos tópicos	2 (0,14 %)
Antimicóticos dermatológicos	2 (0,14 %)
Oftalmológicos	2 (0,14 %)
Hemostáticos	1 (0,07 %)
Antianémicos	1 (0,07 %)
Total fármacos	1336 (100,00%)

Tabla XXXII.- Relación de preparaciones comerciales más utilizadas durante la estancia hospitalaria.

Preparación comercial	Principio activo	Nº empleos
Sueros		147 (11,00 %)
Disgren	Triflusal	117 (8,75 %)
Nootropil	Piracetam	99 (7,39 %)
Adalat	Nifedipina	67 (5,01 %)
Decadrán	Dexametasona	50 (3,74 %)
Insulina		48 (3,59 %)
Hemovas	Pentoxifilina	41 (3,06 %)
Duphalac	Lactulosa	31 (2,32 %)
Toriol	Ranitidina	30 (2,24 %)
Mucosán	Ambroxol	26 (1,94 %)
Ampicilina		24 (1,79 %)
Tranxilium	Cloracepato	22 (1,64 %)
Heparina cálcica		21 (1,57 %)
Luminal	Fenobarbital	20 (1,49 %)
Daonil	Glibenclamida	20 (1,49 %)
Seguril	Furosemida	18 (1,34 %)
Conductasa	Piriglutina	17 (1,27 %)
Becozyne	Complejo vit.B	17 (1,27 %)
Alubifar	Almasilato+Al+Mg	17 (1,27 %)
Tagamet	Cimetidina	16 (1,19 %)
Zantac	Ranitidina	15 (1,12 %)
Enemas Casen	Fosfato mono-biNa	15 (1,12 %)
Nolotil	Metamizol Mg	13 (0,97 %)
Total		911 (68,87 %)

-Medicación en el alta médica.

Se revisa la medicación prescrita en el alta médica a 139 pacientes (77,22 %), excluidos previamente los exitus y traslados (22,78 %). Se realizan un total de 457 prescripciones, utilizándose 101 preparados comerciales, de los cuales 89 eran monofármacos y 12 polifármacos. El número total de principios activos utilizados fué de 95.

El 94,74 de los 457 medicamentos prescritos eran monocomponentes, teniendo el 39,60 % de los mismos un valor intrínseco elevado.

La media de fármacos por paciente dado de alta fué de 3,28 +/- 1,49 con un rango de 1 a 9 fármacos.

El número de fármacos por paciente era:

•Con 1 fármaco.....	12	pacientes	(9,63 %)
•Con 2 fármacos.....	31	"	(22,30 %)
•Con 3 "	44	"	(31,65 %)
•Con 4 "	28	"	(20,14 %)
•Con 5 "	12	"	(8,63 %)
•Con 6 "	7	"	(5,03 %)
•Con 7 "	4	"	(2,87 %)
•Con 9 "	1	"	(0,71 %)

La distribución por grupos anatómico-terapéuticos y terapéuticos de los fármacos recomendados en el alta médica se encuentran en las tablas XXXIII y XXXIV.

La relación de los preparados comerciales más prescritos en el alta se halla en la tabla XXXV.

Tabla XXXIII.- Distribución por grupos anatómicos-terapéuticos de los medicamentos prescritos en el alta médica.

Grupo anatómico-terapéutico	Nº empleos
Aparato cardiovascular	136 (29,75 %)
Sangre y órganos hematopoyéticos	108 (23,63 %)
Sistema nervioso central	91 (19,91 %)
Aparato digestivo y metabolismo	84 (18,38 %)
Antiinfecciosos via general	10 (2,18 %)
Aparato respiratorio	10 (2,18 %)
Aparato locomotor	10 (2,18 %)
Aparato génito-urinario y hor. sex.	4 (0,87 %)
Dermatológicos	4 (0,87 %)
Total fármacos	457 (100,00 %)

Tabla XXXIV.- Relación de los grupos terapéuticos
prescritos en el alta médica.

Grupo terapéutico	Nº empleos
Anticoagulantes e inh. agreg. plaquetaria	104 (22,75 %)
Cardioterapia	80 (17,50 %)
Psicoanalépticos	39 (8,53 %)
Antidiabéticos	39 (8,53 %)
Vasodilatadores periféricos	29 (6,34 %)
Psicolépticos	24 (5,25 %)
Antiepilépticos	20 (4,37 %)
Antiácidos, antifl. y antiúlceras péptica	18 (3,93 %)
Diuréticos	15 (3,28 %)
Laxantes	14 (3,06 %)
Vitaminas	7 (1,53 %)
Antigripales y antitusígenos	7 (1,53 %)
Hipotensores	6 (1,31 %)
Antimicóticos sistémicos	6 (1,31 %)
Analgésicos	6 (1,31 %)
Antiinflamatorios y antirreumáticos no est.	4 (0,87 %)
Urológicos	4 (0,87 %)
Antituberculosos	3 (0,65 %)
Antianémicos	2 (0,43 %)
Preparados hipolipemiantes y antiateromatosos	2 (0,43 %)
Antieméticos y procinéticos	2 (0,43 %)
Descongestionantes y antiinfecc. faríngeos	2 (0,43 %)

Antiinflamatorios y antirreumáticos tópicos	2 (0,43 %)
Antigotosos	2 (0,43 %)
Miorrelajantes	2 (0,43 %)
Antimicóticos dermatológicos	2 (0,43 %)
Vasoprotectores	1 (0,21 %)
Colagogos y protectores hepáticos	1 (0,21 %)
Suplementos minerales	1 (0,21 %)
Antiespasmódicos y anticolin. gastrointest.	1 (0,21 %)
Estomatológicos	1 (0,21 %)
Antimicóticos	1 (0,21 %)
Antiparkinsonianos	1 (0,21 %)
Otros preparados activos sobre SNC	1 (0,21 %)
Antiasmáticos	1 (0,21 %)
Cicatrizantes	1 (0,21 %)
Antibióticos y quimioterápicos tópicos	1 (0,21 %)
Total fármacos	457 (100,00 %)

Tabla XXXV.- Relación de preparaciones comerciales más prescritas en el alta médica.

Preparación comercial	Principio activo	Nº empleos
Disgren	Triflusal	93 (20,35 %)
Nootropil	Piracetam	31 (6,78 %)
Adalat	Nifedipina	30 (6,56 %)
Digoxina		24 (5,25 %)
Daonil	Glibenclamida	16 (3,50 %)
Insulina		12 (2,62 %)
Luminal	Fenobarbital	12 (2,62 %)
Vasonase	Nicardipina	9 (1,96 %)
Duphalac	Lactulosa	9 (1,96 %)
Aldocumar	Warfarina	9 (1,96 %)
Isoket retard	Dinitrato de isosorbida	8 (1,75 %)
Meleril	Tioridazina	8 (1,75 %)
Tranxilium	Cloracepato	7 (1,53 %)
Hemovas	Pentoxifilina	7 (1,53 %)
Sibelium	Flunarizina	7 (1,53 %)
Ameride	Hidroclorotiazida+ amilorida	6 (1,31 %)
Mucosán	Ambroxol	6 (1,31 %)
Hidroxil	Vit B1 B6 B12	5 (1,09 %)
Lanacordin	Digoxina	5 (1,09 %)
Higrotona	Clortalidona	5 (1,09 %)
Total		309 (68,29 %)

-Medicación en las revisiones.

+Primera revisión.

Se realiza un año despues del alta médica.Se revisaron un total de 33 pacientes (18,33 %).Se prescribieron 99 fármacos en 48 preparados comerciales, 42 de ellos eran monofármacos y 6 polifármacos.El número de principios activos fué de 48.

El 92,92 % de los 99 medicamentos empleados eran monocomponentes.

La precrición media de fármacos por paciente fué de 3,00 +/- 1,60, con un rango de 1 a 9 fármacos.

El número de fármacos por paciente presentó la siguiente distribución:

+Con 1 fármaco.....	3	pacientes	(9,09 %)
+Con 2 fármacos.....	11	"	(33,33 %)
+Con 3 "	10	"	(30,30 %)
+Con 4 "	7	"	(21,21 %)
+Con 7 "	1	"	(3,03 %)
+Con 9 "	1	"	(3,03 %)

La distribución por grupos anatómico-terapéuticos y terapéuticos figura en las tablas XXXVI y XXXVII.



Tabla XXXVI.- Distribución por grupos anatómico-terapéuticos de los medicamentos prescritos en la primera revisión médica.

Grupo anatómico-terapéutico	Nº empleos
Aparato cardiovascular	32 (32,32 %)
Sangre y órganos hematopoyéticos	30 (30,30 %)
Sistema nervioso central	22 (22,22 %)
Aparato digestivo y metabolismo	10 (10,10 %)
Aparato locomotor	4 (4,04 %)
Dermatológicos	1 (1,01 %)
Total fármacos	99 (100,00 %)

Tabla XXXVII.- Relación de los grupos terapéuticos prescritos en la primera revisión médica.

Grupo terapéutico	Nº empleos
Anticoagulantes e inhib. de la agreg. plaq.	27 (27,27 %)
Vasodilatadores periféricos	12 (12,12 %)
Cardioterapia	11 (11,11 %)
Psicoanalépticos	10 (10,10 %)
Diuréticos	8 (8,08 %)
Antiepilépticos	6 (6,06 %)
Antidiabéticos	5 (5,05 %)
Preparados hipolipemiantes y antiateromatosos	3 (3,03 %)
Analgésicos	2 (2,02 %)
Miorrelajantes	2 (2,02 %)
Antiinflamatorios y antirreumáticos tópicos	2 (2,02 %)
Vitaminas	2 (2,02 %)
Hipotensores	1 (1,01 %)
Antiácidos, antifl. y antiúlcera péptica	1 (1,01 %)
Laxantes	1 (1,01 %)
Estimulantes del apetito	1 (1,01 %)
Antimicóticos dermatológicos	1 (1,01 %)
Total fármacos	99 (100,00 %)

•Segunda revisión.

Se efectua dos años después del alta.Se efetuó en 13 pacientes (7,22 %).Se precibieron 42 fármacos para lo que se utilizaron 27 preparaciones comerciales, de las cuales 25 eran monofármacos y 2 polifármacos.Se emplearon para ello 27 principios activos.

El 95,23 % de los 42 medicamentos usados eran monocomponentes.

La cifra media de fármacos por paciente estaba en 3,23 +/- 1,92, con un rango de 1 a 7 fármacos.

El número de fármacos por paciente se distribuyó así:

•Con 1 fármaco.....	2	pacientes	(15,38 %)
•Con 2 fármacos.....	3	"	(27,07 %)
•Con 3 "	4	"	(30,76 %)
•Con 4 "	2	"	(15,38 %)
•Con 7 "	2	"	(15,38 %)

En las tablas XXXVIII y XXXIX se encuentran las clasificaciones de estos fármacos por grupos anatómico-terapéuticos y terapéuticos.

Tabla XXXVIII.- Distribución por grupos anatómico-terapéuticos de los medicamentos utilizados en la segunda revisión médica.

Grupo anatómico-terapéutico	Nº empleos
Sangre y órganos hematopoyéticos	12 (28,57 %)
Aparato cardiovascular	11 (26,19 %)
Sistema nervioso central	8 (19,04 %)
Aparato locomotor	5 (11,90 %)
Aparato digestivo y metabolismo	3 (7,14 %)
Antiinfecciosos vía general	2 (4,76 %)
Dermatológicos	1 (2,38 %)
Total fármacos	42 (100,00 %)

Tabla XXXIX.-Relación de los grupos terapéuticos utilizados en la segunda revisión médica.

Grupo terapéutico	Nº empleos
Anticoagulantes e inh. agregación plaquet.	10 (23,80 %)
Cardioterapia	4 (9,52 %)
Psicoanalépticos	4 (9,52 %)
Antiepilépticos	3 (7,14 %)
Vasodilatadores periféricos	3 (7,14 %)
Hipotensores	2 (4,76 %)
Diuréticos	2 (4,76 %)
Preparados hipolipemiantes y antiater.	2 (4,76 %)
Antidiabéticos	2 (4,76 %)
Miorrelajantes	2 (4,76 %)
Antiinflamatorios y antirreumáticos no est.	2 (4,76 %)
Antituberculosos	2 (4,76 %)
Antiácidos, antifl. y antiúlceras péptica	1 (2,38 %)
Analgésicos	1 (2,38 %)
Antiinflamatorios y antirreumáticos tópicos	1 (2,38 %)
Antimicóticos dermatológicos	1 (2,38 %)
Total fármacos	42 (100,00 %)

•Tercera revisión.

Es realizada al tercer año del alta médica. Se llevo a término en 4 pacientes (2,22 %). Se prescribieron 16 fármacos para lo que se necesitaron 14 preparados comerciales, con 13 de ellos monofármacos y 1 polifármaco. El total de principios activos fué de 15.

El 87,50 % de los 16 medicamentos prescritos eran monocomponentes.

La media de fármacos por paciente se situó en 4,00 +/-2,16, con un rango de 2 a 7 fármacos.

La distribución numérica de fármacos por paciente era:

•Con 2 fármacos.....	1	paciente	(25,00 %)
•Con 3 "	1	"	(25,00 %)
•Con 4 "	1	"	(25,00 %)
•Con 7 "	1	"	(25,00 %)

La clasificación de los mismos por grupos anatómico-terapéuticos y terapéuticos se encuentra en las tablas XL y XLI.

La relación de los preparados comerciales más prescritos en las tres revisiones médicas figura en la tabla XLII.

Tabla XL.- Distribución por grupos anatómico-terapéuticos de los medicamentos utilizados en la tercera revisión médica.

Grupo anatómico-terapéutico	Nº empleos
Aparato cardiovascular	4 (25,00 %)
Sistema nervioso central	3 (18,75 %)
Aparato locomotor	3 (18,75 %)
Sangre y órganos hematopoyéticos	2 (12,50 %)
Antiinfecciosos vía general	2 (12,50 %)
Dermatológicos	1 (6,25 %)
Aparato digestivo y metabolismo	1 (6,25 %)
Total	16 (100,00 %)

Tabla XLI.- Relación de los grupos terapéuticos
utilizados en la tercera revisión médica.

Grupo terapéutico	Nº empleos
Analgésicos	2 (12,50 %)
Antituberculosos	2 (12,50 %)
Vasodilatadores periféricos	1 (6,25 %)
Cardioterapia	1 (6,25 %)
Hipotensores	1 (6,25 %)
Diuréticos	1 (6,25 %)
Anticoagulantes e inh. agregación plaq.	1 (6,25 %)
Preparados hipolipemiantes y antiater.	1 (6,25 %)
Antidiabéticos	1 (6,25 %)
Antiparkinsonianos	1 (6,25 %)
Antiinflamatorios y antirreumáticos tópicos	1 (6,25 %)
" y " no est.	1 (6,25 %)
Miorrelajantes	1 (6,25 %)
Antimicóticos dermatológicos	1 (6,25 %)
Total fármacos	16 (100,00 %)

Tabla XLII.- Relación de preparaciones comerciales más prescritas en las revisiones médicas.

Preparación comercial	Principio activo	Nº empleos
Disgren	Triflusal	24 (15,28 %)
Luminal	Fenobarbital	8 (5,09 %)
Nootropil	Piracetam	6 (3,82 %)
Vasonase	Nicardipina	6 (3,82 %)
Adalat	Nifedipina	6 (3,82 %)
Insulina		6 (3,82 %)
Hemovas	Pentoxifilina	4 (2,54 %)
Aldocumar	Warfarina	4 (2,54 %)
Ameride	Hidroclorotiacida + amilorida	4 (2,54 %)
Fastum	Ketoprofeno	4 (2,54 %)
Digoxina		3 (1,91 %)
Lanacordin	Digoxina	3 (1,91 %)
Anafranil	Clomipramina	3 (1,91 %)
Canesten	Clotrimazol	3 (1,91 %)
Higrotona	Clortalidona	3 (1,91 %)
Biniwas	Binifibrato	3 (1,91 %)
Adiro	AAS	3 (1,91 %)
Myolastan	Tetrazepam	3 (1,91 %)
Total		112 (72,05 %)

7) Fármacos cerebroactivos (FCA).

•FCA en la medicación previa.

Su número de prescripciones fué de 41, para lo que se emplearon 17 preparados comerciales, de los cuales 16 eran monofármacos y 1 polifármaco. Los principios activos utilizados fueron 12.

La prescripción de FCA ocupó un 51,56 % del total de la medicación presente.

La cifra media de FCA entre los pacientes en que costaba el tipo de medicación previa fué 0,52 +/- 0,78.

Los FCA fueron utilizados por 30 pacientes (38,46), su distribución por número de FCA fué:

•Con 1 FCA.....	22	pacientes	(66,36 %)
•Con 2 FCA.....	5	"	(16,66 %)
•Con 3 FCA.....	3	"	(10,00 %)

La relación de preparados comerciales considerados como FCA y utilizados en la medicación previa se refleja en la tabla XLIII.

Tabla XLIII.- Relación de fármacos cerebroactivos en la medicación previa al ingreso.

Nombre comercial	Principio activo	Nº empleos
Nootropil	Firacetam	5 (11,90 %)
Hemovas	Pentoxifilina	5 (11,90 %)
Stugeron	Cinarizina	4 (9,52 %)
Hydergina	Codergocrina	4 (9,52 %)
Vasonase	Nicardipina	4 (9,52 %)
Somazina	Citicolina	4 (9,52 %)
Sermión	Nicergolina	3 (7,14 %)
Landrina	Xantinol	2 (4,76 %)
Praxilene	Naftidrofuril	2 (4,76 %)
Flusemide	Nicardipina	1 (2,38 %)
Cervoxan	Vinburnina	1 (2,38 %)
Clinadil	Dihidroergocristina	1 (2,38 %)
Cetovinca	Oxovinca	1 (2,38 %)
Diemil	Dihidroergocristina + piracetam	1 (2,38 %)
Diclamina	Cinarizina	1 (2,38 %)
Nerdipina	Nicardipina	1 (2,38 %)
Elorgan	Pentoxifilina	1 (2,38 %)
Total fármacos	cerebroactivos	41 (51,56 %)

•FCA en la estancia hospitalaria.

El número total de prescripciones de FCA fué de 174, para lo que se precisaron 11 preparados comerciales, 10 de ellos eran monofármacos y 1 polifármaco.Los FCA representaron el 13,02 % del total de prescripciones.

El número medio de FCA por paciente ingresado es 0,97 +/- 0.77.

Los pacientes tratados con FCA fuerón 129 (71,66 %), distribuyéndose el número de FCA entre los mismos de la siguiente forma:

•Con 1 FCA.....	89 (68,99 %)
•Con 2 FCA.....	35 (27,13 %)
•Con 3 FCA.....	5 (3,87 %)

Los preparados comerciales utilizados y sus principios activos figuran en la tabla XLIV.

Los tres FCA más utilizados en la estancia, su vía aplicación, su tiempo medio de aplicación según presentación, su posología media e individualizada, aparecen en la tabla XLV.

Tabla XLIV.- Relación de fármacos cerebroactivos utilizados durante la estancia hospitalaria.

Nombre comercial	Principio activo	Nº empleos
Nootropil	Piracetam	97 (55,74 %)
Hemovas	Pentoxifilina	41 (23,56 %)
Vasonase	Nicardipina	13 (7,47 %)
Sibelium	Flunarizina	6 (3,44 %)
Ciclofalina	Piracetam	6 (3,44 %)
Landrina	Xantínol	3 (1,72 %)
Flusemide	Nicardipina	1 (0,57 %)
Diemil	Dihidroergcrist. + piracetam	1 (0,57 %)
Mentis	Pirisudanol	1 (0,57 %)
Ronicol	Deriv.ac.nicot.	1 (0,57 %)
Serc	Betahistina	1 (0,57 %)
Somazina	CDP-colina	1 (0,57 %)
Hydergina	Codergocrina	1 (0,57 %)
Nerdipina	Nicardipina	1 (0,57 %)
Total fármacos cerebroactivos		174 (13,02 %)

Tabla XLV.- Dosis y vía de administración de los principales fármacos cerebroactivos utilizados en la estancia hospitalaria.

FCA	Vía	\bar{x} días	\bar{x} dosis	Dosis/ día	Nº pacientes
Nootropil	IV	9,24	9,15 g		
				9 g	71 (89,87 %)
				12 g	6 (7,29 %)
				6 g	2 (2,53 %)
Nootropil	Oral	24,07	7,65 g		
				9 g	25 (65,68 %)
				6 g	9 (23,68 %)
				3 g	4 (10,52 %)
Hemovas	IV	7,92	840 mg		
				900 mg	20 (80,00 %)
				600 mg	5 (20,00 %)
Hemovas	Oral	10,00	1000 mg		
				800 mg	10 (50,00 %)
				1200 mg	10 (50,00 %)
Vasonase	Oral	13,76	69 mg		
				60 mg	9 (69,23 %)
				90 mg	4 (30,76 %)

·FCA en el alta hospitalaria.

Se realizaron 69 prescripciones de FCA, lo que supuso el 15,09 del total de lo recetado. Se utilizaron 14 preparados comerciales de FCA, 13 eran monofármacos y 1 polifármaco.

La media de FCA prescritos entre los pacientes dados de alta fué 0,46 +/- 0,55.

De los 139 pacientes dados de alta, 65 (46,76 %) llevaban FCA en el alta. La distribución de los mismos según su número era:

·Con 1 FCA.....	61	pacientes	(93,84 %)
·Con 2 FCA.....	4	"	(6,15 %)

La relación de FCA utilizados en el alta y sus principios activos están en la tabla XLVI.

Los tres FCA más utilizados, su vía de administración su dosis media y sus dosis individualizadas figuran en la tabla XLVII.

Tabla XLVI.- Relación de fármacos cerebroactivos prescritos en el alta médica.

Nombre comercial	Principio activo	Nº empleos
Nootropil	Piracetam	31 (41,89 %)
Vasonase	Nicardipina	9 (12,16 %)
Hemovas	Pentoxifilina	7 (9,45 %)
Sibelium	Flunarizina	7 (9,45 %)
Ciclofalina	Piracetam	3 (4,05 %)
Mentis	Pirisudanol	2 (2,70 %)
Lincil	Nicardipina	2 (2,70 %)
Sermión	Nicergolina	2 (2,70 %)
Nerdipina	Nicardipina	1 (1,35 %)
Flusemide	Nicardipina	1 (1,35 %)
Elorgan	Pentoxifilina	1 (1,35 %)
Diemil	Dihidroergocristina + piracetam	1 (1,35 %)
Stugeron	Cinarizina	1 (1,35 %)
Landrina	Xantinol	1 (1,35 %)
Total fármacos cerebroactivos		69 (15,09 %)

Tabla XLVII.- Dosis y vía de administración de los principales fármacos cerebroactivos prescritos en el alta médica.

FCA	Vía	\bar{x} dosis	Dosis/día	Nº pacientes
Nootropil	Oral	7,93 g	9 g	19 (61,29 %)
			6 g	10 (32,25 %)
			3 g	1 (3,22 %)
			12 g	1 (3,22 %)
Hemovas	Oral	912 mg	800 mg	3 (42,85 %)
			1200 mg	3 (42,85 %)
			400 mg	1 (14,28 %)
Vasonase	Oral	60 mg	60 mg	9 (100,00 %)

*FCA en las revisiones médicas.

a) Primera revisión.

Se emplearon en 19 ocasiones (19,19 % de lo prescrito), se utilizaron 10 preparados comerciales, 9 de ellos eran monofármacos y 1 polifármaco.

La media de utilización de FCA entre los pacientes que acudieron a la primera revisión era de 0,57 +/- 0,86.

De los 33 pacientes que acudieron a la primera revisión, 17 (51,51 %) usaban FCA. La distribución de los fármacos según su número por paciente fué:

- *Con 1 FCA.....15 pacientes (88,23 %)
- *Con 2 FCA.....2 " (11,76 %)

La relación de preparados comerciales y principios activos utilizados en esta revisión se hallan en la tabla XLVIII.

b) Segunda revisión.

Se realizaron 6 prescripciones de FCA (14,28 %), para lo que se necesitaron 4 preparados comerciales, todos ellos monofármacos.

La cifra media de utilización de FCA por paciente que acudió a la segunda revisión fué de 0,46 +/- 0,56.

De los 13 pacientes que acudieron a la segunda revisión, 6 (46,15 %) tomaban un solo FCA.

La relación de preparados comerciales y principios activos empleados en esta revisión se encuentran en la tabla IL.

c) Tercera revisión.

De los 4 pacientes que acudieron a esta revisión, en ninguno de ellos constaba que tomaran FCA.

Tabla XLVIII.- Relación de fármacos cerebroactivos prescritos en la primera revisión médica.

Nombre comercial	Principio activo	Nº empleos
Hemovas	Pentoxifilina	4 (21,05 %)
Nootropil	Piracetam	4 (21,05 %)
Vasonase	Nicardipina	3 (15,78 %)
Sibelium	Flunarizina	2 (10,52 %)
Nerdipina	Nicardipina	1 (5,26 %)
Somazina	Citicolina	1 (5,26 %)
Diemil	Dihidroergocristina + piracetam	1 (5,26 %)
Elorgan	Pentoxifilina	1 (5,26 %)
Sermión	Nicergolina	1 (5,26 %)
Mentis	Pirisudanol	1 (5,26 %)
Total	fármacos cerebroactivos	19 (19,19 %)

Tabla II.- Relación de fármacos cerebroactivos prescritos en la segunda revisión médica.

Nombre comercial	Principio activo	Nº empleos
Nootropil	Piracetam	2 (33,33 %)
Vasonase	Nicardipina	2 (33,33 %)
Nimotop	Nimodipina	1 (16,66 %)
Ciclofalina	Piracetam	1 (16,66 %)
Total fármacos	cerebroactivos	6 (14,28 %)

B) Efectos adversos.

•Terapéutica general.

Se detectan las siguientes reacciones adversas:

1 reacción de hipocoagulabilidad debida a heparina cálcica.

1 crisis convulsiva determinada por eufilina vía IV.

Ambos efectos sucedieron durante la estancia hospitalaria.

•Fármacos cerebroactivos.

Solo se observó una reacción debida a FCA, consistente en síndrome diarreico producido por nicardipina vía oral y detectado en la estancia hospitalaria.

V. DISCUSSION

Al estudiar los aspectos epidemiológicos de sexo y grupos de edad, encontramos distribuciones semejantes, tal como se muestran en los resultados, por lo que podemos inferir que la muestra es representativa de la población afectada de esta patología.

En nuestro estudio, la relación hombre/mujer en pacientes ingresados con enfermedades cerebrovasculares mayores de 65 años es igual a 1, aunque el valor real de la misma parece mostrar una preponderancia en el sexo masculino de aproximadamente 1,3 (126).

El número de pacientes ingresados por año aumentó durante los primeros años y comenzó a disminuir a partir de 1987, cifras estas que no reflejan el envejecimiento de nuestra población ni el aumento paralelo de ingresos que debería de haber ocurrido por insuficiencia vascular cerebral (127). Dicha paradoja puede tener su origen en dos factores: En los últimos años y en los países sanitariamente más sensibilizados estamos asistiendo a una disminución en la incidencia de enfermedad cerebrovascular por un mejor control de los factores de riesgo (127), el otro factor tiene su origen en el déficit de camas que viene sufriendo nuestro hospital, lo que motivó que durante los años 87-88 aumentase enormemente el número de camas destinadas a observación, unidad donde los enfermos permanecían varios días y posteriormente eran dados de alta sin que "oficialmente" se contabilizasen como ingresos.

La estancia media (23,26 días) puede considerarse por encima de la encontrada por otros autores para este mismo tipo de patología (14 días) (16) y es aproximadamente el doble de la estancia media de este hospital (11,5 días en 1989 y 12 días en 1990). Sobre la

misma influyen factores tales como la edad de estos pacientes, su pluripatología, la misma enfermedad y a veces por presión familiar para que el enfermo no sea dado de alta (falta de medios económicos, comodidad, falta de interés por el paciente, inicio de un periodo vacacional, etc.). La duración de la estancia podría verse disminuida con la potenciación de programas de atención geriátrica domiciliaria y la creación de hospitales de día (128).

Entre los factores de riesgo recogidos al ingreso destaca la importancia de la hipertensión arterial, presente en el 59,44% de los pacientes, confirmándola como el principal factor de riesgo (129) por su influencia sobre la aterosclerosis. La presencia de este factor es muy similar a la encontrada por otros autores y oscila entre el 52 % y el 66 % (130-133).

La cifra de ataques isquémicos transitorios anteriores (12,22 %) se corresponde con la referida en otros estudios (14,00 %) (131).

Encontramos una menor presencia entre los antecedentes personales de enfermedades cardíacas (14,99 %) y fibrilación auricular (2,77 %) que en otras series (30 % y 13 % respectivamente) (130,131,133), la incidencia de los mismos aumenta una vez que ha practicado el EKG, lo que nos hace pensar que tal disminución no es real sino debida al desconocimiento, a la poca importancia dada a su patología por el paciente o a la escasa relevancia que el interrogador le dá a los antecedentes personales.

La presencia de diabetes alcanza un porcentaje (31,11 %) mayor del encontrado en otros estudios (131,133), confirmándose

estas cifras tras la analítica, siendo la mayor parte de ellas diabetes tipo II, lo que parece confirmar que la prevalencia e incidencia de este tipo de diabetes está experimentando un incremento entre los ancianos. Cabe la posibilidad de que el aumento de la incidencia de obesidad (134) y la administración de medicamentos diabetógenos (corticosteroides, antidepresivos tricíclicos, diuréticos tiazídicos, furosemina, indometacina etc.) contribuyan a este incremento (135,136).

La hipercolesterolemia no aparece entre los antecedentes personales, aunque una vez practicada la analítica se detecta en el 20 % de la misma , cifra similar al de otras poblaciones con esta patología (21 %) (130).

El 34,22 % de los casos fué recidiva de otro episodio anterior (AVC o AIT), cifra semejante a otros estudios (38 %) (16).

Destaca la poca importancia dada a los antecedentes familiares recogidos en escaso porcentaje (6,66 %), impidiendo valorar la importancia que la constitución genética juega en la incidencia de las enfermedades vasculares cerebrales (137).

De los medios diagnósticos el más utilizado fué la analítica sanguínea general (83,33 %), hubiera sido deseable una extensión de la misma al 100 % de los pacientes ingresados hospitalariamente (16,138).El hallazgo más frecuente fué la hiperglucemia (31,33 %) correspondiéndose con los datos previos al ingreso (31,11 %).

El TAC se practicó al 62,77 % de los pacientes ,seguido del EKG (56,66 %), resultados que parecen discordantes si tenemos en cuenta que los TAC había que realizarlos desplazando al enfermo a

otro centro y el coste de los mismos en comparación con los EKG.

En los 102 EKG practicados la presencia de fibrilación auricular fué del 30,35 % (32 pacientes), seguido de la cardiopatía isquémica 25,68 % (28 pacientes). Aunque el porcentaje de pacientes que referían cardiopatía isquémica entre sus antecedentes personales era muy inferior (14,99 %), el número de pacientes afectados de cardiopatía isquémica es similar (27 pacientes), lo que nos hace pensar que la práctica de los EKG aumentó en aquellos pacientes con cardiopatía previa. El hecho de que los pacientes reflejasen la cardiopatía isquémica entre sus antecedentes personales y no la fibrilación auricular puede deberse más a factores culturales (desconocimiento) por parte del paciente que a una falta de detección del mismo, ya que el número de pacientes que toman digitálicos en su medicación previa es mucho más elevado que el que refleja fibrilación auricular entre sus antecedentes y el número de pacientes con signos de isquemia en el EKG es similar a los que refieren cardiopatía isquémica entre sus antecedentes.

En los casos de isquemia aguda el EEG no constituye el método diagnóstico de elección (138), en nuestro estudio el 80 % de los 55 EEG realizados presentaban una actividad enlentecida, sin evidenciar la patogenia de dichas alteraciones, posibilidad que existen en la actualidad con la TAC y la RMN.

El uso de la RMN puede comportar riesgos en aquellos pacientes con cooperación limitada o con trastornos del nivel de conciencia, pudiendo haber influido este factor en la escasa utilización de esta prueba (3 pacientes). La totalidad de las RMN

realizadas tenían TAC previo, por lo que dicha prueba debería utilizarse en las enfermedades vasculares complementando a la TAC (138).

La mortalidad hospitalaria en estos pacientes fué del 17,22 %, algo inferior a la encontrada por otros autores que oscila entre el 20-25 % (139), aunque hemos de considerar que en la nuestra está englobada una serie de traslados cuya evolución posterior desconocemos.

Encontramos una relación de dependencia entre la utilización de FCA y el número de éxitus ($p < 0,05$), lo que podría ser debido a que estos fármacos se suelen utilizar en pacientes con peor evolución.

La relación diagnóstico/paciente fué de 1,67, cifra muy inferior a la detectada por otros autores en pacientes geriátricos hospitalizados (16), donde la prevalencia de enfermedades crónicas es muy alta. Este hecho puede ser debido a la visión sesgada que tiene el médico especialista de la patología de su especialidad, ya que la mayoría de diagnósticos emitidos (68,43 %) eran neurológicos, estando patologías crónicas escasamente (hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, fibrilación auricular) o nada (hipercolesterolemia) representadas en el alta hospitalaria.

La influencia de la hipercolesterolemia parece ser poco relevante en el caso de las enfermedades cerebrovasculares (126), aunque es patente en la cardiopatía isquémica, existiendo una asociación entre los niveles de colesterol y la capacidad predictiva para la morbilidad y mortalidad futuras por esta

patología (140,141), y aunque hasta ahora, los estudios epidemiológicos de Framingham y MR.FIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) concluían que el efecto del colesterol sobre la enfermedad cardiaca disminuía con la edad y no se relacionaba con la misma después de los 65 años, nuevos estudios como el de Honolulu sostienen que el efecto persiste pasados los 65 años, siendo por tanto susceptibles de intervención al igual que los sujetos más jóvenes (142,143).

El número de pacientes en el que consta la medicación previa es del 43,33 %, cifra muy baja si consideramos:

a) Que entre el 57 y el 80 % de los ancianos padecen enfermedades crónicas o requieren cuidados asistenciales (144,145).

b) Que las encuestas realizadas por distintos organismos (Comunidad Autónoma de Madrid, Ministerio de Sanidad y Consumo y la Sociedad Española de Geriatria) sobre la prevalencia del consumo de fármacos en los ancianos oscilan entre el 58,1 % y el 94 % de esta población) (145).

c) La automedicación en este grupo de pacientes es difícil de valorar, ya que las encuestas oscilan entre menos del 5 % y más del 15 % de la población (145).

La información sobre el consumo de medicación previa sería más fiable si existiese en las historias clínicas un apartado farmacológico y se dotase a los ancianos de una cartilla sanitaria en la que se anotasen los datos del paciente y los tratamientos que está recibiendo.

En los pacientes en los que se recoge la medicación previa, el número de medicamentos consumidos es de 2,93 por paciente, cifra similar a la encontrada en un estudio limitado en ancianos en residencias de nuestra Comunidad (146) y a la hallada por otros autores en circunstancias similares (144,147), que oscilan entre 2 y 5 medicamentos.

Al hacer un análisis por grupos anatómicos-terapéuticos prescritos en la medicación previa observamos una coincidencia de los cuatro primeros grupos con el consumo general de medicamentos por los pensionistas en la Seguridad Social (148), siendo el grupo más prescrito el aparato cardiovascular (51,96 %) (a expensas sobre todo de sus grupos terapéuticos: cardioterapia 21,39 %, vasodilatadores periféricos 13,10 % y diuréticos 10,48%), seguido del aparato digestivo y metabolismo. El grupo respiratorio ocupa un cuarto puesto en nuestro estudio y un segundo-tercero (según la climatología) en el consumo general de medicamentos por los pensionistas, pensamos que este hecho puede ser debido a la falta de mención de estos medicamentos en la anamnesis, ya que su uso se hace de forma intermitente en muchos casos, no siendo el paciente consciente de un uso crónico. El grupo constituido por fármacos del sistema nervioso central ocupa el tercer lugar, propiciado por los pacientes neurológicos ya diagnosticados y en tratamiento. Cabe recordar que en este grupo se encuadran también los analgésicos y antitérmicos.

A nivel hospitalario el consumo está claramente relacionado con la edad, en nuestro estudio fué de 7,42 +/- 3,96 medicamentos por ingreso, cifras superiores a otras especialidades de este mismo

hospital (1,5 en pediatría (149) y 5,2 en medicina interna (150)) pero similares a la de otros autores cuando se limitan al consumo de medicamentos en ancianos hospitalizados (147,151).

El número de prescripciones durante la estancia hospitalaria que correspondieron a asociaciones supone el 12,17 %, siendo el 87,82 % monocomponentes, porcentaje similar al encontrado en la medicación previa (86,66 %).

El grupo anatómico-terapéutico más utilizado durante la estancia hospitalaria fué el de aparato digestivo y metabolismo (23,42 %), situando a los siguientes 5 grupos terapéuticos que a él pertenecen entre los 12 más consumidos: a) sustitutos de plasma y soluciones para infusión (11,00 %) muy utilizados en estos pacientes debido a su escaso nivel de conciencia, intolerancia oral, y por la necesidad de administrar medicación parenteral, siendo la sueroterapia el preparado más prescrito durante la estancia, b) antiácidos, antiflatulentos y antiúlcera péptica (7,85 %), empleados en la prevención de la úlcera de stress, especialmente en los pacientes que reciben corticoterapia, c) antidiabéticos (5,38 %), d) laxantes (4,04 %) y e) vitaminas (3,66 %). El empleo de los laxantes se favorece por las condiciones que se dan durante la hospitalización y que favorecen el estreñimiento (dieta escasa o inadecuada, ingesta inadecuada de líquidos, falta de ejercicio físico, medicaciones, depresión y cambios en el tracto intestinal).

El segundo grupo anatómico-terapéutico utilizado en la estancia es sangre y órganos hematopoyéticos (22,52 %), siendo su grupo terapéutico "anticoagulantes e inhibidores de la agregación

plaquetaria" el más utilizado (11,45 %) , a expensas sobre todo del preparado comercial "Disgren" (trifusal), que fué el segundo más prescrito y que solamente está comercializado en España. El uso de los antiagregantes está indicado en el AIT y en el ictus completo, no está resuelto cuál es el antiagregante de elección , ya que están pendientes de publicación los ensayos clínicos comparativos entre AAS y ticlopidina (15).

Los medicamentos pertenecientes al grupo anatómico-terapéutico del aparato cardiovascular (18,56 %) ocuparon el tercer puesto en consumo, destacando el grupo terapéutico de cardioterapia (10,20 %), vasodilatadores periféricos (6,34 %), diuréticos (3,28 %) e hipotensores (1,31 %). Dentro del grupo de cardioterapia estan englobados entre otros: glucósidos cardiacos y similares (2,69%), antiarrítmicos (0,52 %) y dentro de la terapia del miocardio estan los nitritos (1,42 %) y los antagonistas del calcio (5,39 %). Dentro de este subgrupo destacó el preparado comercial "Adalat"(nifedipina), ocupando el cuarto lugar en la relación de medicamentos más prescritos. A pesar de estar englobado dentro del grupo de cardioterapia, su uso principal fué como antihipertensivo, en detrimento de los diuréticos, considerados como fármacos de primer escalón en el tratamiento de la hipertensión arterial (152) e indicación prioritaria por encima de los 60 años (144). La nifedipina oral o por infusión es considerada como fármaco de elección en estos pacientes cuando es necesaria una disminución de una presión demasiado elevada, pero no debemos olvidar que entre sus efectos adversos se han descrito isquemia miocárdica y cerebral entre otros. Cabe recordar,

que después de una isquemia y por las consideraciones fisiopatológicas de la perfusión cerebral es deseable que se produzca un aumento de la presión arterial, siendo indicación de tratamiento farmacológico solamente cuando existan valores de presión arterial superiores a 220/110 mmHg, aunque tampoco en estos casos debe realizarse un descenso drástico de la presión sanguínea (153).

El sistema nervioso central es el cuarto grupo anatómico-terapéutico en consumo hospitalario (18,11 %), entre sus grupos terapéuticos figuran psicodélicos (4,41 %), analgésicos (2,47 %), antiepilépticos (2,24 %) y sobre todo psicoanalépticos (8,68 %), a este último pertenece el medicamento "Nootropil" (piracetam) que fué el tercer preparado comercial más consumido (7,79 %).

El promedio de medicamentos dados en el alta es de 3,28 +/- 1,49, cifras similares a la de otros autores en este tipo de pacientes (147), constituyendo los medicamentos monocomponentes el 88,12 %, porcentaje algo más elevado que en la medicación previa y en la estancia (86,66 % y 87,82 % respectivamente).

El aparato cardiovascular volvió a ser el grupo anatómico-terapéutico más prescrito (29,75 %) debido sobre todo a la importancia de sus grupos terapéuticos de cardioterapia (17,50 %) y vasodilatadores periféricos (6,34 %). En segundo lugar se situó sangre y órganos hematopoyéticos (23,63 %) a expensas del grupo terapéutico de anticoagulantes e inhibidores de la agregación plaquetaria (22,75 %) y del preparado comercial "Disgren" que ocuparon el primer lugar en consumo. El tercer grupo

fué sistema nervioso central (19,91 %), gracias principalmente al grupo terapéutico de psicoanalépticos (8,53 %), siendo su preparado "Nootropil" (6,78 %) el segundo medicamento más prescrito en el alta.

El promedio de medicamentos en las revisiones oscila entre 3 y 4, cifras semejantes a las obtenidas en el alta, ya que los facultativos que dan el alta suelen ser los que realizan posteriormente las revisiones.

Una vez agrupados los medicamentos de los distintos grupos (cardioterapia, vasodilatadores periféricos y psicoanalépticos) considerados como fármacos cerebroactivos (FCA) observamos que estos representaron el 51,56 % de la medicación previa, el 13,02 % en la estancia, el 15,09 % en el alta y el 19,19% en la primera revisión y el 14,29 % en la segunda revisión. Paradójicamente el número de fármacos cerebroactivos por paciente fué mas elevado en la estancia (0,97), donde su presencia global supuso menos (13,02 %), debido al promedio tan elevado de medicamentos por paciente utilizados en ella (7,42).

El número de pacientes tratados con FCA fué el 38,46 % antes del ingreso, el 71,66 % durante la estancia hospitalaria, el 46,66 % en el alta, el 51,51 % en la primera revisión y el 46,15 % en la segunda revisión. El uso frecuente de estos fármacos a nivel hospitalario, desde donde se marcan las directrices terapéuticas, la presión de la industria farmacéutica y su uso como sustituto de la relación médico-paciente, determinan un elevado consumo de los mismos en la Atención Primaria (145,154).

El número de reacciones es mayor a medida que aumenta la edad y el número de medicamentos utilizados. En nuestro estudio, el 1,66 % de los pacientes presentaron efectos adversos, cifras muy inferiores a la de otros estudios en pacientes hospitalizados (155,156), que los sitúan entre el 7 y el 15 % y que puede deberse a que solo se anotan en la historia clínica aquellas reacciones consideradas más graves. En este sentido, un apartado farmacológico en la historia clínica nos sería de gran utilidad.

El número de medicamentos monocomponentes se utiliza como indicador de la calidad de la prescripción, si nos limitamos a este indicador solamente la calidad de la prescripción habría sido alta, ya que los medicamentos monocomponentes han sido muy utilizados: medicación previa (91,26 %), estancia (94,16 %), alta (94,74 %), primera revisión (92,92 %), segunda revisión (95,23 %) y tercera revisión (87,50 %). Estas cifras son superiores a las encontradas en los trabajos de Gené et al (70 %), Mas y cols (53,6 %), Toranzo et al (56,9 %) y Mata y cols (81 %) (157). Esta "alta" calidad tiene que ser interpretada con cautela debido a que no todo medicamento pluricomponente es de baja calidad (158), existiendo entre los monocomponentes fármacos de escaso valor intrínseco, por lo que el número de componentes es un indicador orientativo rápido y práctico, pero no permite hacer análisis ajustados de la calidad de la prescripción global.

La relación entre los medicamentos con valor intrínseco elevado y el resto (valor intrínseco relativo, dudoso, nulo o inaceptable) (159) nos puede servir para valorar la calidad de la prescripción global. Su limitación más importante es la ausencia

de un catálogo que clasifique los medicamentos. Los medicamentos con valor intrínseco elevado fueron: 48,91 % en la medicación previa, 55,08 % en la estancia, 39,60 % en el alta y 42,67 % en las revisiones, siendo la medicación en la estancia la de más alta calidad, a pesar de ser la más numerosa.

La elevada proporción de fármacos con valor intrínseco no elevado en los pacientes mayores de 65 años, podría traducir una cierta falta de rigor científico en la terapéutica en este grupo de pacientes en los que el número de efectos indeseables es mayor.

VI. CONCLUSIONES.

1. Los ingresos por enfermedades cerebrovasculares tienen en nuestra muestra una proporción hombre/mujer de 1:1, con una edad media de los pacientes de 73,79 años. La estancia media de estos pacientes fué de 23,26 días.

2. El número de pacientes ingresados en los últimos años (1986-87-88 y 89) por enfermedades cerebrovasculares experimentó un descenso (49, 47, 26 y 23 pacientes respectivamente).

3. El 85 % de los pacientes tenían algún factor de riesgo (hipertensión arterial, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, fibrilación auricular y AVC o AIT previos).

4. La presencia de diabetes en estos pacientes es mayor de la esperada (31,11 %), lo que parece confirmar que la prevalencia e incidencia de la diabetes está sufriendo un incremento entre los ancianos.

5. Se practicó determinación analítica en sangre al 83,33 % de los pacientes, TAC al 62,77 %, EKG al 56,66 %, EEG al 30,55 %, Doppler al 17,77 % y RMN al 1,66 %.

6. La mortalidad fué del 17,22 %. El número de personas que fallecen es dependiente de la edad ($p < 0,05$), por lo que ésta es un factor pronóstico en las enfermedades cerebrovasculares.

7. Los éxitos fueron significativamente mayores ($p < 0,05$) en las personas que tomaron FCA, lo que no es atribuible a efectos indeseables propios de estos fármacos sino que podría ser debido a que su uso es mayor en los cuadros de peor pronóstico.

8. La relación diagnóstico/paciente fué de 1,67 %, siendo el 68,43 % diagnósticos neurológicos y estando escasamente

representadas en los mismos las patologías crónicas como diabetes, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, fibrilación auricular y la hipercolesterolemia.

9. La medicación previa al ingreso solo está recogida en el 43,33 % de las historias. El análisis de las historias clínicas de las que se ha obtenido la muestra de este estudio, revela y confirma la conveniencia de introducir en las historias clínicas un apartado de "historia terapéutica" o "historia farmacológica" donde se preste la debida atención a la medicación prescrita y sus efectos (deseables e indeseables) en cada paciente. En este mismo sentido sería de gran ayuda la conservación por parte de los ancianos de una "cartilla sanitaria".

10. Los grupos anatómico-terapéuticos más prescritos fueron: "aparato cardiovascular" (51,96 %) en medicación previa, "aparato digestivo y metabolismo" (23,42 %) en la estancia hospitalaria, "aparato cardiovascular" (23,75 %) en el alta y "aparato cardiovascular" (29,93 %) en las revisiones.

11. Los FCA representaron el 51,56% de la medicación previa, el 13,02 % de la estancia, el 15,09 en el alta y el 15,92 % en las revisiones. La relación paciente /FCA durante la estancia hospitalaria fué de 0,97. El 71,66 % de los pacientes utilizaron durante la estancia hospitalaria algún FCA.

12. Los pacientes recibían una media de 2,93 fármacos antes del ingreso, 7,42 durante la estancia hospitalaria, 3,28 en el alta y 4,14 en las revisiones, lo que contradice la creencia de que la mayor parte del exceso de prescripción en los ancianos deriva de los médicos generales.

13. La medicación durante la estancia hospitalaria fué la que presentó una mayor calidad con el 94,16 % de medicamentos monocomponentes y un 55,08 de la misma con valor intrínseco elevado.

14. El 1,6 % de los pacientes presentaron reacciones adversas, siendo solamente una tercera parte de las mismas atribuibles a los FCA.

15. Falta bibliografía científica, independiente y actualizada sobre numerosos fármacos "cerebroactivos", es de suponer por tanto que la información del médico prescriptor en este terreno adolece de insuficiencias, lo que puede llevar sin duda a un uso inadecuado de algunos de ellos, posiblemente con más trascendencia económica que terapéutica.

VII. RESUMEN.

En España existe un 13,3 % (5.000.000 de personas aproximadamente) de la población mayor de 65 años, en algunos países desarrollados superará el 20 % en el año 2000. Este progresivo envejecimiento trae como consecuencia un aumento del gasto sanitario (en el año 1988 la población pensionista consumió el 67,8 % del gasto farmacéutico), constituyendo los denominados fármacos cerebroactivos una parte importante del mismo (en el año 1988 trés de estos preparados se encontraban entre los diez más prescritos en pensionistas).

Existen varias encuestas de prevalencia del consumo de fármacos en ancianos que indican que la prescripción de fármacos cerebroactivos es la más importante en Atención Primaria. Destaca en cambio la falta de estos estudios a nivel hospitalario, donde la valoración de su eficacia clínica es más fácil.

Se seleccionaron todos aquellos pacientes que ingresaron en el Servicio de Neurología del Hospital "Virgen Macarena" de Sevilla durante los años 1984 al 1989 y que cumpliesen como requisitos ser mayor de 65 años y padecer enfermedad cerebrovascular aguda o crónica.

La edad media de los pacientes era de 73,79 años y su estancia media de 23,26 días. La proporción hombre/mujer fué igual a 1. Los factores de riesgo estaban presentes en el 85 % de los pacientes, encontrándose la diabetes en un porcentaje mayor al esperado (31,11 %). La mortalidad se situó en el 17,22 %, siendo dependiente de la edad ($p < 0,005$), asociándose también con la toma de fármacos cerebroactivos. La relación diagnóstico/paciente fué de 1,67 , de los cuales el 68,43 % eran neurológicos.

El grupo anatómico-terapéutico que se prescribió más en la estancia fué el de aparato digestivo y metabolismo, siendo el aparato cardiovascular (51,96 %) el más prescrito en la medicación previa al ingreso (51,96 %), en el alta (23,75 %) y en las revisiones (29,93 %). Los pacientes recibían un promedio de 2,93 fármacos antes de su ingreso, 7,42 durante la estancia hospitalaria, 3,28 en el alta y 4,14 en las revisiones. El 94,16 % de los medicamentos utilizados en la estancia eran monocomponentes y el 55,08 % de la misma tenía un valor intrínseco elevado.

Los fármacos cerebroactivos representaron el 51,56 % de la medicación previa, el 13,02 %, el 15,09 % en el alta y 15,92 % en las revisiones. El 71,66 % de los pacientes con enfermedad cerebrovascular los utilizaron durante la estancia hospitalaria, siendo la relación paciente/fármaco cerebroactivo 0,97.

El 1,6 % de los pacientes presentaron reacciones adversas, de las cuales la tercera parte se debió a fármacos cerebroactivos.

Entre otras conclusiones cabe destacar:

1) Que la utilización de medicamentos en ancianos a nivel Hospitalario es más elevada que en Atención Primaria y que la calidad terapéutica de estos medicamentos es mayor.

2) Que la utilización de los fármacos cerebroactivos a nivel hospitalario es elevada y que la mortalidad fué más elevada en los pacientes a los que se les administró, lo cuál puede ser debido a que se empleó más en pacientes de peor pronóstico. No obstante, su utilización no es inocua, ya que ocasionó la tercera parte de los efectos adversos detectados.

VIII. BIBLIOGRAFIA.

1. Katzman R, Terri R. Aging of the Nervous System. En: Katzman R. Terri R. The Neurology of Aging. pp (15-50). F.A. Davis. Filadelfia, 1983.
2. Martinez-Lage JM. Avances farmacológicos y terapéuticos en Neurología. Neurología (ed. esp.) 1986; 1 : 32.
3. Karp MR. Effects of aging. En: Asbury AK, Eckhamm GH, MacDonald WI. Disease of the nervous system. Filadelfia, WB. Saunders, 1986; 736-744.
4. Cote L. Aging of the brain and dementia. En: Kandel ER, Schwatz JM. Principles of neural Science, 29 Ed. pp 784-792 Elsevier. Nueva York 1985.
5. Calne DB, Eisen A, McGeer E, Spencer F. Alzheimer's disease Parkinson's disease, and motoneurone disease: abiotrophic interaction between aging and environment ?. Lancet 1986; 2 :1067-1070.
6. Skvastin R, Merry GM, Rosenberg GM, Schumman JE. Clinical assesment of the elderly patient. Can. Med. Assoc. J. 1983; 127: 203-212.
7. Folstein M, Folstein S et al. Mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J. Psychiatr. Res. 1975; 12: 189-198.

8. Martí-Vilalta JL. Las enfermedades vasculares cerebrales. Estudio clínico y asistencia. Barcelona, Ed. Novag, 1983.
9. Barnett HJ, Stein BM et al. Stroke. Pathophysiology diagnosis and management. Churchill Livingstone. Nueva York. 1986.
10. Martí-Vilalta JL. Isquemia cerebral focal. Clínica. En: Matías J, Martínez-Vila E, Martí-Vilalta, Eds. Isquemia cerebral focal. pp 115-126. Barcelona. 1990.
11. Martí-Vilalta JL, Pujol J, Arboix A. Magnetic resonance imaging in ischemic stroke. En: Meyer JS, Lechner H, Reivich M, Toole J, Eds. Cerebral vascular disease. pp 127-129. Elsevier Science Publ. Amsterdam. 1989.
12. Martí-Vilalta JL, Matías J. Nomenclatura de las enfermedades vasculares cerebrales. Neurología 1987; 2: 166-175.
13. Ad hoc Committee. A Classification and outline of cerebrovascular diseases (II). Stroke 1975; 6: 566-616.
14. Jörg J: Ictus apopléjico y otros trastornos vasculares cerebrales. Prof. D. Platt. Ed. Ancora, S.A., 1983.
15. García-Pérez A, Tevar A, Viejo A, Sidro F. Tratamiento antitrombótico en la práctica clínica. Atención Primaria 1990; 7 (7): 512-515.

16. Martí-Vilalta JL. Enfermedades vasculares cerebrales, diagnóstico y tratamiento. *Medicine* 1990; 62: 2460-2475.
17. Cummings JL, Benson DF. *Dementia. P. Clinical approach.* Butterworths. Boston. 1983.
18. Plum F. Dementia: an approaching epidemic. *Nature* 1979; 279: 372-373.
19. Brody JA, Schneider EL. Diseases and disorders of aging: an hypothesis. *J. Chron. Dis.* 1986; 39:871-876.
20. Henderson AS. The epidemiology of Alzheimer's disease. *Br. Med. Bull.* 1986; 42: 3-10.
21. Henderson AS y Huppert FA. The problema of mild dementia. *Psychol. Med.* 1984; 14:5-11.
22. Bermejo FP, Del Ser T. Demencias: Nuevos aspectos de su fisiopatología, clínica y tratamiento. *MTA-Med. Int.* 1984; 2: 485-521.
23. Magnell O, Lanke J, Rorsman B, Ohman R. Current trends in the incidence of senile and multiinfart dementia. *Arch. Psychiatry Nervenkr* 1983; 233: 423-438.
24. Treves T, Karczyn A, Zilber N et al. Presenile dementia in Israel. *Arch. Neurol* 1986; 43: 26-29.

25. Peña J, Barraquer L. Neuropsicología. Ed. Toray. Barcelona. 1983.
26. Perez EL, Silverman H. Delirium the after overlooked diagnosis. Int.J.Psychiatry Med. 1984; 14: 181-189.
27. Spar JE. Dementia in the aged. Psychiatr. Clin. North Am. 1982; 5: 67-86.
28. Jenkyn LR, Walsh DB, Culter CM, Reeves AG. Clinical signs in diffuse cerebral dysfunction. J. Neurol Neurosurg Psychiatry. 1977; 40: 956-966.
29. Foster NL, Chase TN et al. Alzheimer's disease : focal cortical changes shown by positron emission tomography. Neurology 1983; 33: 961-965.
30. Benson JA, Corrigan FM, Foreman EI et al. NHR imaging in dementia. Br. J. Psychiatry. 1985; 146: 31-35.
31. Seltzer B, Sherrin I. A Comparison of clinical features in early and late onset primary degenerative dementia. Arch. Neurol 1983; 40: 143-146.
32. Rosser HN, Iversen LL, Reynolds GP et al. Neurochemical characteristics of early and late onset types of Alzheimer disease. Br. Med. J. 1984; 288: 961-964.

33. Heyman A, Wilkinson WE, Hurwitz BJ et al. Alzheimer's disease: genetic aspects and associated clinical disorders. *Ann. Neurol.* 1983; 14: 507-515.
34. Khachaturian ZS. Diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.* 1985; 42: 1097-1105.
35. Busby J, Bonelli A, Vargas L et al. Alzheimer's disease: an annotated bibliography of recent literature. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1985; 33: 366-373.
36. Coyte JT, Price DL, DeLong MR. Alzheimer's disease: a disorder of cortical cholinergic innervation. *Science* 1983; 219: 1184-1190.
37. Davis P. An Update on neurochemistry of Alzheimer's disease. *Adv. Neurol.* 1983; 38: 75-86.
38. Whitehouse PJ, Price DL, Clark AW et al. Alzheimer's disease: Evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Ann. Neurol.* 1982; 10: 1054-1057.
39. Bondareff W, Roth M, Mountjoy CQ. Selective loss of neurons of adrenergic projection to cerebral cortex in dementia. *Lancet* 1981; 1: 783-784.

40. Roser NH, Ennson PC, Mountjoy CG et al. Reduced amounts of immunoreactive somatostatin in the temporal cortex in the senile dementia of Alzheimer's type. *Neurosci. Lett.* 1980; 20: 373-377.
41. Morrison JH, Rogers J, Scherr S et al. Somatostatin immunoreactivity in neuritic plaques of Alzheimer's patients. *Nature* 1985; 314: 90-92.
42. Arregui A, Perry EK, Rosser NH, Tomlinson BE. Angiotensin conserving enzyme in Alzheimer's disease: increased activity in caudate nucleus and cortical areas. *J. Neurochem.* 1982; 38: 1490-1492.
43. Crystal MA, Davies P. Cortical substance p-like immunoreactivity in cases of Alzheimer's disease and senile dementia of the Alzheimer type. *J. Neurochem.* 1982; 38: 1781-1784.
44. Sulkara R, Wilkström J et al. Prevalence of severe dementia in Finland. *Neurology* 1985; 35: 1025-1029.
45. Folstein M, Anthony JC, Parhad I et al. The meaning of cognitive impairment in the elderly. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1985; 33: 228-235.

46. Liston E, La Rue A. Clinical differentiation of primary degenerative and multiinfart dementia: A critical review of the evidence. Part I: Clinical Studies; Part II: Pathological Studies. *Biol. Psychiatry* 1983; 18: 1451-1484.
47. Brust JC. Dementia and cerebrovascular disease. *Adv. Neurol* 1983; 38: 131-147.
48. Arab A. Plaques seniles et arterioesclerose cerebral. Absence de rapports de dependance entre les deux processus. *Rev. Neurol* 1984; 91: 22-36.
49. Tomlinson B, Blessed G, Roth H. Observation on the brains of demented old people. *J. Neurol Sci.* 1970; 11: 205-242.
50. Erkinjuntii T, Ketonen L, Sulkara R et al. Do white matter changes on MRI and CT differentiate vascular dementia from Alzheimer's disease. *JNNP* 1987; 50: 37-42.
51. Del Ser T, Bartolomé P, Bermejo F. Insuficiencia vascular cerebral crónica y deterioro mental. *Med. Clin.* 1987; 89: 748-752.
52. Rogers RL, Meyer S, Martel KF, Maturine RK, Judd BW. Decreased cerebral blood flow precedes multiinfart dementia, but follows senile dementia of Alzheimer type. *Neurology* 1986; 36: 1-6.

53. Erkinjuntii T: Types of multiinfarct dementia. *Acta Neurol Scand.* 1987; 75: 391-399.
54. Blass JP, Berclay LL. New developments in the diagnosis of the dementias. *Drug Dev. Research* 1985; 5: 39-58.
55. Barnes R, Veith R, Okimoto J et al. Efficacy of antipsychotic medication in behaviorally disturbed dementia patients. *Ann. J. Psychiatry* 1982; 139: 1170-1174.
56. Christie JE, Shering A, Ferguson J. Physostigmine and arecoline: Effects of intravenous infusions in Alzheimer presenile dementia. *Br. J. Psychiatry* 1981; 138: 46-50.
57. Blackwood DH, Christie JE. The effects of physostigmine on memory and auditory p300 in Alzheimer type dementia. *Biol. Psychiatry.* 1986; 21: 557-560.
58. Agnoli A, Mortucci N, Manna V, Conti L, Fioravanti M. Effect of cholinergic and anticholinergic drugs on short-term memory in Alzheimer's dementia: A neuropsychological and computerized electroencephalographic study. *Clin. Neuropharmacol* 1983; 6: 311-323.
59. Summers WK, Vielsseman JO, Marsh GM, Candelora K. Use of THA in treatment of Alzheimer-like dementia: pilot study in twelve patients. *Biol. Psychiatry* 1981; 16: 145-153.

60. Tariot PN, Cohen RM, Sunderland T et al. L-deprenyl in Alzheimer's disease. *Arch. Gen. Psychiatry* 1987; 44: 427-433.
61. Cacabelos R. Sistema vasopresinérgico (II). *Med. Clin. (Barc.)* 1987; 88: 334-343.
62. Cacabelos R, Niigawa H, Nishimura T. Neurochemistry of senile dementia. Changes in neuropeptides. *Clin. Neurosci.* 1987; 5: 1111-1115.
63. Björklund A, Steneri U. Intracerebral neural implants: neural replacement on reconstruction of damaged circuits. *Am. Rev. Neurosci.* 1984; 7: 279-308.
64. Beal MF, Mazurek NF, Chatta GK, Svendsen CN, Bird ED, Martin JB. Neuropeptide Y immunoreactivity is reduced in cerebral cortex in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 1986; 20: 275-281.
65. Hefti F, Weiner WJ. Nerve growth factor and Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 1986; 20: 275-281.
66. Briguglio E et al. Metabolic effects of Buflomedil hydrochloride. *J. Int. Med. Res.* 1985; 13: 131.

67. Cajazzo A et al. Effetti del Buflomedil sul comportamento dell'agregabilità piastrinica e sua volutazione clinica in pazienti anziani affetti da insufficienza cerebrovascolare cronica. *Minerva Medica* 1983; 74: 1727.
68. Manrique de Lara G. Eficacia terapéutica y tolerancia del Buflomedil en pacientes geriátricos. *Inv. Med. Int.* 1985; 11: 255.
69. Pignoli P, Ciccolo F, Villa V, Longo T. Estudio comparativo de Buflomedil y Pentoxifilina en pacientes con arteriopatía oclusiva periférica. *Curr. Ther. Res.* 1985; 37: 596.
70. Laporte JR, Capellá D. Extrapiramidal symptoms have been associated with the administration of Cinnarizine. *Lancet* 1986; 2: 853; *idem* 1987; 1: 1324.
71. Martí JF, Carrera N, De la Puente E. Posible Parkinsonismo por Cinnarizina. *Med. Clin. (Barc.)* 1985; 85: 614-616.
72. Hiyagawa S et al. A report of immunologically defined lichen planus penphingoides in a 72 years old woman taking Cinnarizine. *Br. J. Derm.* 1985; 112: 607.
73. Spagnoli A, Tognoni G. A review of the clinical pharmacology and therapeutic efficacy of Cinnarizine in cerebrovascular disorders. *Drugs* 1983; 26: 44.

74. Morrocks JA, Derman RV, Porcellati G. Fatty acids and phospholipids in brain during ischemia. *Excerpta Med.* 1984; 654: 211-222.
75. Colone JP, Peletto B. Etude multicentrique de la CDP-choline a neurologie hospitaliere. *La Vie Médicale* 1980; 28: 2317-2318.
76. Centrone G, Ragno G, Calicchio G. Uso della Citicolina ad alti dosaggi nelle affezioni acute cerebro-vascolari. *Minerva Med.* 1986; 77 (11): 371-373.
77. Coyne JT, Price DT, DeLong MR. Alzheimer's disease: A disorders of cortical cholinergic innervation. *Science* 1983; 219: 1184-1190.
78. Eberhardt R, Schurmann W. Valoración clínica de la Citicolina en pacientes con insuficiencia cerebral. *Med. Clínica (Supp I)* 1986; 87: 26-29.
79. Falchi G, Falchi N, Casoli R et al. Studio a medio termine in doppio ciego versus placebo con VDP-colina nelle insufficienza cerebrale senile. *Gazzeta Medica Italiana. Arch. Sc. Med.* 1984; 143: 789-810.
80. Lozano R, Fernández MV, Balaguer A. Alteraciones neuropsíquicas del anciano: Evolución tras la administración de CDP-colina. *Med. Clínica (Supp I)* 1986; 87: 30-33.



81. Sumo H, Nagaoka A. Effect of CDP-cholina on cerebral lipid metabolism following complete ischemia in rats. *JNP Pharmacol Ther.* 1985; 13 (10): 165-170.
82. Nagai J, Nagaoka A. Effect of CDP-choline on glucose uptake into various brain regions in the cerebral ischemic rats. *JNP Pharmacol. Ther.* 1985; 13 (9): 235-239.
83. Yasuhara H, Naito H. Characteristic actions of CDP-choline on the central nervous system. *Curr. Ther. Res.* 1974; 16 (4): 346-374.
84. Agut J, Coriella I, Wurtman R. Cytidine diphosphocholine enhances the ability of haloperidol to increase dopamine metabolites in the striatum of the rat and to diminish stereotype behavior induced by apomorphine. *Neuropharmacol.* 1984; 23 (12A): 1403-1406.
85. Agut J, Font E, Sacristán A, Ortiz JA. Acción de la CDP-colina oral sobre la hipotermia inducida por la apomorfina en ratas. *Med. Clin. (Barc.)* 1986; 87 (Supp. I): 11-13.
86. Saligant C, Boisneare F. Tratamiento oral crónico con citidín (5') difosfocolina de los efectos sobre el comportamiento y bioquímica de una hipoxia. *Med. Clínica* 1986; 87 (Supp. I): 19-22.

87. Marckstein R. Hydergine (R): Interaction avec les systèmes de neurotransmissions dans le système nerveux central. *J. Pharmacol. (Paris)* 1985; 16 (Supp. III): 1-9.
88. London ED, Walowitch RC. Cerebral glucose metabolism in ageing rodents : Effects of Co-dergocrine. *J. Pharmacol.* 1985; 16 (Supp. III): 85-98.
89. Van Loveren-Huyben C, Engelaar H, Hermans H, Van der Bom JA, Leering C, Munnichs JM. Double-blind clinical and psychological study of ergoloid mesylates in subjects with senile mental deterioration. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1984; 32: 584-588.
90. Breeze RW. Event related evoked potentials in dementia. *Br. J. Clin. Pr.* 1985; 39: 43-44.
91. Marckstein R. Dopamine receptor profile of Co-dergocrine and its components. *Europ. J. Pharmacol.* 1983; 86: 145-155.
92. Gessner B, Valp A, Klasser H. Study of the long term action GbE on vigilance and mental performance as determined by means of quantitative pharmaco-EEG and psychometric measurements. *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)* 1985; 2: 35.
93. Pidoux B, Basien C, Niddams S. Clinical and quantitative EEG double-blind study of GbE. *J. Cerebral Blood Flow Metab.* 1983; 3: 5556-5557.

94. Serallo JB, Estachy G. Etude du Tanakan sur la musculation oculaire. *Med. Pract.* 1984; 4: 67-72.
95. Louis P, Spierings EL. References to the Flunarizine on migraine. *Cephalalgia* 1982; 2: 197.
96. Palmer JM et al. Flunarizine at night reduced urgency and incontinence of urine in a study involving 14 patients with idiopathic detrusor instability. *Lancet* 1981; 2: 279.
97. Spagnoli A, Tognoni G. A review drugs used in cerebrovascular disorders. *Drugs* 1983; 26: 44.
98. Silverstein FS, Buchanan K, Hudson CH, Johnston M. Flunarizine limits hypoxic ischemia induced morphologic injury in immature rat brain. *Stroke* 1986; 17: 477-482.
99. Caritis SN. A review of the management of premature labour, including the use of Isoxuprine. *Drugs* 1983; 26: 243.
100. Cook P, James I. A review of the use in senile dementia of cerebral vasodilators. *New. Engl. J. Med.* 1981; 305: 1508-1560.
101. Fujiwara S, Kuriyama H. Nicardipine actions on smooth muscle cells and neuromuscular transmission in the Guinea-pig basilar artery. *J. Pharmacol Exp. Therap.* 1983; 225 (2): 447-455.

102. Vintro-Molins C, Viaplana JM. Ensayo clínico a doble ciego paralelo de Nicardipina frente a placebo en pacientes con insuficiencia cerebrovascular crónica. *Med. Clin. (Barc.)* 1985; 84: 308-311.
103. Marin N, Soto JA. Ensayo clínico controlado a doble ciego: Nicardipina frente a placebo en la isquemia cerebral focal aguda. *Med. Clin. (Barc.)* 1988; 90: 690-692.
104. Alps B, Hass W. The potential beneficial effect of Nicardipine in a rat model of transient forebrain ischemia. *Neurology* 1987; 37: 809-814.
105. Young W, Rappaport Z et al. Regional brain sodium potassium and water changes in the rat middle cerebral artery occlusion model of ischemia. *Stroke* 1987; 18: 751-759.
106. Flamm E. The potential use of Nicardipine in cerebrovascular disease. *Ann. Heart J.* 1989; 117: 236-241.
107. Rova J, Grau M et al. Effect of Pirozadil on cerebral blood flow in anesthetized dogs. *Meth. and Find. Exptl. Clin. Pharmacol* 1981; 3 (6): 397-401.
108. Ronchi F et al. Estudio clínico controlado a doble ciego: Nicergolina frente placebo en la hipertrofia prostática benigna. *Urol. Res.* 1982; 10: 131.

109. Arrigo A et al. Estudio clínico controlado a doble ciego: Nicergolina frente a placebo en la demencia senil leve a moderada. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* 1982; 2 (Supp.1): 33.
110. Belmers H et al. A controlled trial of Nimodipine in acute ischemia stroke. *New. Eng. J. Med.* 1988; 318: 203-207.
111. Martinez E y cols. Estudio aleatorio doble ciego comparativo de Nimodipina frente a placebo en el tratamiento del infarto isquémico cerebral agudo. *Neurología* 1988; 3 (Supp. II).
112. Martinez E. Nimodipine in acute ischemia stroke. *The New. Eng. J. Med.* 1988; 319 (4).
113. Tanaka T, Gotoh F et al. Effect of Nimodipine a Calcium-antagonist on cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in cats. *Arzneim-Forsch. Drug Res.* 1982; 32 (II): 12.
114. White RJ, Cunningham P et al. Effect of the Calcium-antagonist Nimodipine on contractile responses of isolated canine basilar arteries induced by serotonin, prostaglandin F2 alfa thrombin and whole blood. *Neurosurgery* 1982; 10: 3.
115. Auer LH et al. Effect of topical Nimodipine versus its ethanol-containing vehicle on cat pial arteries. *Stroke* 1986; 17: 2.

116. Mohamed AA et al.Effect of the Calcium-antagonist Nimodipine on local cerebral blood flow and metabolic.J. Cereb. Blood Flow Metab. 1985; 5: 1.
117. Haba M, Nagai H et al.Effect of Nimodipine on cerebral functional and metabolic recovery following ischemia in the rat brain.Stroke 1986; 17: 3.
118. Hoffmeister F, Benz V et al.Behavioral effects of Nimodipine in animals.Arzneim-Forsch. (Drug Res.) 1982; 32 (I).
119. Vivag R.The intracavernous injection of Papaverine 80 mg produced improvement in organic but not nonorganic impotence.Lancet 1982; 2: 938.
120. Harvama P et al.Some improvement in sperm count and motility with Oxipentyfilline.Andrologia 1985; 17: 6-12.
121. Araujo JT, Nero JS.A report of Piracetam inhibiting and reversing sickling in vitro and producing beneficial effects in 12 patients.Lancet 1977; 2: 411.
122. Wood JH, Fleischer AS.Observations by hypervolemic hemodilution of patients with acute focal cerebral ischemia.J. Amer. Med. Ass. 1982; 248: 2999-3004

123. Hollander J. Clinical studies have not shown evidence of convincing therapeutic efficacy of Piracetam. Br. Med. Bull. 1986; 42: 97.
124. Herrschofft H et al. Estudio clínico controlado a doble ciego Piracetam/Dextrano 40 al 10 % versus Dextrano 40 al 10 %/ placebo. Med. Klin. 1988; 83 (20): 667-677.
125. Prieto I, Crespo J, Sanchez B. Consumo de medicamentos por grupos terapéuticos de 1979-89. Inf. Ter. Sist. Nac. Salud 1990; 14: 275-285
126. Krämer G, Hacke W, Hennerici M, Gelmers HJ. Epidemiología y clasificación de los ataques de apoplejía. En: Isquemia cerebral. pp 33-54. Ed. Springer-Verlag. Berlin 1990.
127. Whisnant JP. The decline of stroke. Stroke 1984; 15: 160-168.
128. Brocklehurst JC. El hospital geriátrico de día. En: Colección de Diagnóstico y Tratamiento. Geriatria II. pp 527-536. Ed. Pediátrica. Barcelona. 1988.
129. Marshall J. Ictus y accidente isquémico transitorio. En: Colección de Diagnóstico y Tratamiento. Geriatria I. pp 158-174. Ed. Pediátrica. Barcelona. 1988.

130. Meyer JS, McClintic KL, Rogers RL, Sims P, Mortel KF. Aetiological considerations and risk factors for multiinfart dementia. *J. Neurol Neurosurg. Psychiatry* 1988; 51: 1489-1497.
131. Sandercock P, Warlow C, Jones LL, Starkey IR. Predisposing factors for cerebral infarction: The Oxfordshire Community Stroke Project. *Br. Med. J.* 1989; 298: 75-80.
132. Razdan S, Koul RL, Motta A, Kaula S. Cerebrovascular disease in Rural Kashmir, India. *Stroke* 1989; 20: 1691-1693.
133. Himmelmann A, Hansson A, Svensson A, Harmsen P, Holmgren C, Svanborg A. Predictors of stroke in the elderly. *Acta Med. Scand.* 1988; 224: 439-443.
134. Ortega R, Francia F. La obesidad en la consulta de demanda. *Atención Primaria* 1990; 7 (1): 14-20.
135. Lipson LS. Diabetes in the elderly. *Am. J. Med.* 1986; 80 (Supp. 5A): 10-21.
136. Wilson PW, Anderson KF, Kannel WB. Epidemiology of diabetes mellitus in the elderly. *Am. J. Med.* 1986; 80 (Supp. 5A): 3-9.
137. Caplan LR, Gorclick PB, Hier DB. Race, sex and occlusive cerebrovascular disease: A review. *Stroke* 1986; 17: 648.

138. Krämer G, Hacke W, Hennerici M, Gelmers HJ. Diagnóstico. En: Isquemia cerebral. pp 103-180. Ed. Springer-Verlag. Berlin. 1990.
139. Guillén F. Cerebrovascular disease in the elderly. *Drugs of Today*. 1989; 25 (Supp 4): 21-29.
140. Dawber TR. The Framingham study. The epidemiology of atherosclerotic disease. Cambridge: Harvard University Press. 1980.
141. Tomas L, Vara C, Balaguer I. Riesgo coronario e incidencia de nuevos casos de cardiopatía coronaria a los 15 años del seguimiento del estudio de Manresa. *Rev. Lat. Cardiol.* 1986; 7 (3): 369-376.
142. Brotons C. Factores de riesgo de la enfermedad coronaria. *Atención Primaria* 1990; 7 (nº esp.): 54-59.
143. Benfante R, Reed D. Is elevated serum cholesterol level a risk factor for coronary heart disease in the elderly?. *JAMA* 1990; 263: 393-396.
144. Vargas E, Moreno A. Anciano y fármacos. En: *Medicine* 1991; 87: 3365-3371.
145. Gómez de la Cámara A. Consumo de fármacos en ancianos españoles. *Inf. Ter. Sist. Nac. Salud* 1990; 14: 302-307.

146. Romero M, Castillo JR, Serrano JS. Consumo de medicamentos en la tercera edad. Rev. Esp. Geriatr. Gerontol. 1987; 22 (2): 81-84.
147. Gosney DM, Tallis R. Prescripción de fármacos contraindicados y con interacciones en pacientes ancianos hospitalizados. Lancet (Ed. esp.) 1985; 6 (1): 39-48.
148. Subgrupos terapéuticos más consumidos en 1989. Inf. Ter. Sist. Nac. Salud 1990; 14 (II): 311-312.
149. Calvente F. Muestreo de la prescripción terapéutica en pacientes pediátricos hospitalarios. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla 1989.
150. Hevia A, Serrano JS, Serrano MI. Muestreo de prescripción en Medicina Interna. Farm. Clin. 1987; 4 (8): 460-465.
151. Nolan L, O'Maley K. Prescribing for the elderly: Part II; Prescribing patterns: Differences due to age. J. Am. Geriatr. Soc. 1988; 36: 245-254.
152. Swales JD. First line treatment in hypertension. Br. Med. J. 1990; 301: 1172-1173.
153. Krämer G, Hacke N, Hennerici M, Gelmers HJ. Tratamiento y Profilaxis. En: Isquemia cerebral. pp 181-213. Ed. Springer-Verlag. Berlin. 1990.

154. Bravo F y cols. Sociología de los ambulatorios. pp. 104-167. Ed. Ariel. Barcelona. 1979.
155. Nolan L, O'Maley K. Prescribing for the elderly: Part I: Sensibility of the elderly to adverse drug reactions. J. Am. Geriatr. Soc. 1988; 36: 142-149.
156. O'Maley K, Meagher F. Aspectos farmacológicos del tratamiento. En: Colección de Diagnóstico y Tratamiento. Geriatria I. pp 65-70. Ed. Pediátrica. Barcelona. 1988.
157. Mata M, Casas J, Amat J, López MA, Antoja P, Hernández J, Grifell Eores de la prescripción por patologías crónicas. Atención Primaria 1990; 7(9): 564-569.
158. Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (4ª revisión). Inf. Ter. Segur. Soc. 1985; 11: 217-224.
159. Tognoni G, Laporte JR. Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. En: Principios de Epidemiología del Medicamento. Ed. Salvat. Barcelona. 1983.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de

D. Maniz Manuel José Baguna
titulada Utilización hospitalaria de fármacos cerebrales activos en pacientes senescentes

acordó otorgarle la calificación de APTO. CON LAUDE por unanimidad

Sevilla, 12 de Diciembre 1951

El Vocal,

El Vocal,

El Vocal,

J. Remírez
El Presidente

[Signature]
El Secretario,

[Signature]
El Doctorado,

[Signature]

[Signature]

[Signature]