



NIMODIPINO: Actualización de la evidencia científica

INTRODUCCIÓN

El nimodipino pertenece al grupo farmacoterapéutico de los bloqueantes de los canales de calcio, derivados de dihidropiridinaⁱ; Código ATC: C08 CA06.

Nimodipino posee un efecto fundamentalmente vasodilatador y antiisquémico cerebralⁱ.

El nimodipino dilata los vasos cerebrales. En general, el aumento de la perfusión es mayor en las regiones cerebrales previamente dañadas o hipoperfundidas que en las regiones sanas. El nimodipino disminuye significativamente la lesión neurológica isquémica en pacientes con hemorragia subaracnoidea, mejora la sintomatología clínica y disminuye la mortalidad. El nimodipino bloquea los canales lentos de calcio dependientes del voltaje de tipo L, y como consecuencia protege a la neurona de la sobrecarga de calcio que se observa en situaciones de isquemia y en procesos degenerativos neuronalesⁱ.

El nimodipino fue aprobado por la FDA en 1989 para la prevención del vasoespasmo de buen grado (grado Hunt-Hess I-III) en pacientes con vasoespasmo cerebral secundario a hemorragia subaracnoidea por rotura de aneurisma. La dosis autorizada es de 60mg/4 horas durante 21 días consecutivos, la terapia debe iniciarse dentro de las primeras 96 horasⁱⁱ.

En España fue autorizado en 1989 y a finales de 1.997 el Ministerio de Sanidad y Consumo modificó las fichas técnicas de todas las especialidades que lo contienen como principio activo con el objeto de suprimir en todas ellas la indicación que hacía referencia al deterioro mental relacionado con la edadⁱⁱⁱ

Indicación terapéutica financiada: **Prevención del deterioro neurológico ocasionado por vasoespasmo cerebral secundario a hemorragia subaracnoidea por rotura de aneurismaⁱ.**

La posología recomendada es de 2 comprimidos de nimodipino, 6 veces al día (6 x 60 mg de nimodipino diarios) después de completar el tratamiento de 5 a 14 días con nimodipino solución para infusión. Después de finalizar el tratamiento con la infusión, se recomienda continuar con la administración oral de nimodipino, 60 mg cada 4 horas durante 7 días (6 x 60 mg de nimodipino diarios)ⁱ.



EVIDENCIA

La incidencia de hemorragia Subaracnoidea (HSA) aneurismática varía según las series. En la mayoría de las poblaciones la incidencia de HSA es de 6 a 7 casos por 100.000 personas y año, y es alrededor de 20/100.000 en Finlandia y Japón.

Alrededor de 30% de los pacientes con hemorragia subaracnoidea (HSA) secundaria a ruptura de aneurisma cerebral, desarrollan vasoespasmo arterial y con ello el déficit neurológico asociado aumenta. Esta complicación empeora el pronóstico de los pacientes, puesto que un 25% de ellos mueren y otro 30% a 35% sufren de déficit neurológico permanente.

El manejo del vasoespasmo después de hemorragia subaracnoidea (HSA) va dirigido a evitar su presentación (tratamiento profiláctico), diagnóstico hiperagudo e intervención enérgica cuando se ha desarrollado, ya que sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en supervivientes de HSA.

El tratamiento se inicia con la prevención del vasoespasmo, utilizando medidas que favorecen la normo o hipervolemia, la hipertensión, la hemodilución (terapia triple-H) y el uso de calcio-antagonistas que pudieran disminuir la posibilidad de presentación del mismo y con ello de las graves complicaciones asociadas.

La evidencia actual sugiere que el nimodipino ha demostrado disminuir la posibilidad de eventos adversos desfavorables por vasoespasmo y mejora los resultados clínicos globales en la HSA por aneurisma en dosis de 60mg cada 4 horas vía oral, durante 21 días.

En este sentido las revisiones de la evidencia sobre el manejo del vasoespasmo cerebral secundario a hemorragia subaracnoidea por ruptura de aneurisma realizadas por Singer RJ et al (UpToDate 2013)^{iv}, Adamczyk P et al (2013)^v, Velat GJ et al (2011)^{vi}, Mejía JA et al (2007)^{vii} hacen referencia todas ellas a la revisión Cochrane^{viii} (2007): Calcio antagonistas para la hemorragia subaracnoidea por aneurisma, en la que se evalúan los resultados de 16 ensayos clínicos en los que se incluían 3.361 pacientes. Los autores concluyen que los antagonistas del calcio reducen el riesgo de un resultado desfavorable y la isquemia secundaria después de la HSA por aneurisma (RR = 0.81, 95% CI = 0.72–0.92), y recomiendan el nimodipino oral (60 mg cada 4 horas, durante 3 semanas) como tratamiento estándar en pacientes con hemorragia subaracnoidea por aneurisma.

Se ha revisado la información disponible en Guías de práctica clínica en el manejo de la hemorragia subaracnoidea por aneurisma, que se exponen a continuación:



- **American Heart Association** (2009)^{ix}: *“Nimodipina oral está indicado para reducir la mala evolución relacionada con HSA por aneurisma (clase I, nivel de evidencia A). El valor de otros antagonistas del calcio, tanto si se administra por vía oral o por vía intravenosa, sigue siendo incierto.”*
- **Neurocritical Care Society's** (2011)^x: *“Nimodipina oral (60 mg cada 4 h) debe ser administrado después de la HSA para un período de 21 días (alta calidad evidencia - recomendación fuerte). Si la administración de nimodipino resulta en hipotensión, los intervalos de dosificación deben cambiar a dosis más bajas más frecuentes. Si la hipotensión persiste, entonces nimodipino pueden discontinuarse (calidad baja - recomendación fuerte).”*
- **Sociedad Española de Neurocirugía** (2011)^{xi}: *“Antagonistas del calcio: nimodipino. Hay bastantes estudios que demuestran que el nimodipino reduce la incidencia déficits neurológicos isquémicos y mejora la evolución neurológica a los 3 meses. Se recomienda nimodipino oral, para la reducción de complicaciones asociadas al vasoespaso cerebral. El tratamiento con nimodipino oral (60 mg cada cuatro horas, continuado por tres semanas) es el tratamiento de elección en pacientes con una hemorragia subaracnoidea aneurismática. Recientemente se ha comprobado la similar efectividad del nimodipino intravenoso aunque es de destacar el riesgo de hipotensión”*
- **NICE: QIPP Calcium Antagonists For Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage**^{xii}: *“La evidencia limitada sugiere que la nimodipina oral, demuestra mayores beneficios mediante la reducción de los riesgos de un mal resultado y la isquemia secundaria. La evidencia muestra que los daños de los calcioantagonistas intravenosos para la hemorragia subaracnoidea por aneurisma pueden ser mayores que los beneficios. La administración intravenosa de antagonistas del calcio no se debería ofrecer para el uso habitual, dada la limitada evidencia para apoyar su uso, los costos más altos y potencialmente mayor riesgo de efectos hipotensores. Considere reemplazar los calcioantagonistas intravenosos con nimodipino por vía oral para el uso habitual en el tratamiento de hemorragias subaracnoidea por aneurisma, que puede conducir a mejores resultados en los pacientes y la seguridad del paciente a través de la reducción de los efectos adversos”*

DISCUSIÓN

En el año 2013 en nuestra comunidad autónoma 4.608 pacientes tuvieron prescrito nimodipino lo que supuso un gasto de 390.847,62 €, observando que en un 76% de los pacientes el tratamiento supera los 21 días.





Sobre la base de la evidencia actual el nimodipino ha demostrado disminuir la posibilidad de eventos adversos desfavorables por vasoespasmio y mejora los resultados clínicos globales en la HSA por aneurisma en dosis de 60mg cada 4 horas vía oral, durante 21 días, pero no más allá de este periodo de tiempo.

La administración debe realizarse dentro de las primeras 96 horas, por lo que los pacientes están ingresados y comienzan el tratamiento en el hospital.

Anteriormente al año 1997, nimodipino estaba indicado también en deterioro mental relacionado con la edad de forma crónica, sin embargo la AEMPS le retiró esta indicación.

En la Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias^{xiii} podemos observar que no se recomienda el nimodipino para el tratamiento de la Demencia vascular (DV) ni en la Enfermedad de Alzheimer (EA):

Resumen de la evidencia

1++	La propentofina no es eficaz en el tratamiento de la EA o la DV. ¹⁷⁷
Nimodipino	
1+	El nimodipino no es efectivo en el tratamiento de la DV. ^{305,306}

Colocilina

Recomendaciones

A	No se recomienda la propentofina como tratamiento de la EA o la DV.
Nimodipino	
B	No se recomienda el nimodipino como tratamiento de la DV.

Colocilina

CONCLUSIONES

En base a la evidencia disponible y ajustándose a las guías y ficha técnica, no se recomienda el uso crónico de Nimodipino. Recordamos que la única indicación autorizada para nimodipino es “*Prevención del deterioro neurológico ocasionado por vasoespasmio cerebral secundario a hemorragia subaracnoidea por rotura de aneurisma*”¹⁷⁷; para este uso la duración del tratamiento con nimodipino oral comprenderá un período máximo de 21 días.



BIBLIOGRAFÍA

- ⁱ NIMOTOP®. FICHA TECNICA. Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [acceso 27/1/14]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/58074/FT_58074.pdf
- ⁱⁱ Micromedex Drug-Dex, Drug Consults 2014. Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson MICROMEDEX DRUGDEX® System. 1974-2014. Disponible en: [acceso 27/1/14]. Disponible en: http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/2FDEEF/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/A47E5B/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=NIMODIPINE
- ⁱⁱⁱ Anónimo. Bol Ter Val 2000; 1(1):1-6
- ^{iv} Singer RJ, Ogilvy CS, Roudorf G. Treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. [internet]. Waltham(MA): UpToDate, Dec 2013. [acceso el 28/1/14]. Disponible en: http://www.uptodate.com.mergullador.sergas.es:2048/contents/treatment-of-aneurysmal-subarachnoid-hemorrhage?source=search_result&search=Aneurysmal+Subarachnoid+hemorrhage&selectedTitle=1%7E150#H12
- ^v Adamczyk P, He S, Amar AP, Mack WJ. Medical Management of Cerebral Vasospasm following Aneurysmal Subarachnoid hemorrhage: A Review of Current and Emerging Therapeutic Interventions. Neurology Research International. Volume 2013, Article ID 462491, 10 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/462491>
- ^{vi} Velat GJ, Kimball MM, Mocco JD, Hoh BL. Vasospasm After aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Review of Randomized Controlled Trials and Meta-Analyses in the Literature. World Neurosurg. (2011) 76, 5:446-454. DOI: 10.1016/j.wneu.2011.02.030
- ^{vii} Mejía JA, Niño de Mejía MC, Ferrer LE, Cohen D. Vasoespasmo cerebral secundario a hemorragia subaracnoidea por ruptura de aneurisma intracerebral. Rev. colomb. anestesiología. vol.35 no.2 Bogotá Jan./Apr. 2007
- ^{viii} M S. Mees D, Rinkel G, Feigin VL, Algra A, Van den Bergh W, Vermeulen M, et al. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Cochrane Database Syst Rev. 2007 July 18;(3):CD000277
- ^{ix} Bederson JB, Connolly ES Jr, Batjer HH, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. Stroke. Mar 2009;40(3):994-1025.
- ^x Critical Care Management of Patients Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. Neurocrit Care (2011) 15:211–240
- ^{xi} A. Lagares; P.A. Gómez; J.F. Alén; F. Arikan; R. Sarabia; A. Horcajadas et al. Hemorragia subaracnoidea aneurismática: guía de tratamiento del Grupo de Patología Vascular de la Sociedad Española de Neurocirugía. Neurocirugía 2011; 22: 93-115
- ^{xii} QIPP, 24 October 2011 - Publisher: The UK Cochrane Centre and NICE - Publication type: Quality and Productivity Example
- ^{xiii} Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS Núm. 2009/07