



Servicio de Dispensación: Mialgia por influencia de ticagrelor en las concentraciones plasmáticas de simvastatina

Luis Juan Rangel Hernández; Damià Barris Blundell (Coín, Málaga)

4º finalista de la 3ª Edición Premios FORO de Atención Farmacéutica en Farmacia Comunitaria

PERFIL DEL PACIENTE

Se presenta el caso de un varón de 58 años, exfumador, que, al acudir a retirar su medicación, nos informa de que sufre un dolor muscular intenso en la pierna derecha con dificultad progresiva para realizar sus actividades físicas.

Ante esta situación, se deriva al paciente a la Zona de Atención Personalizada (ZAP) para revisar su tratamiento farmacológico y analizar si alguno de sus medicamentos puede estar relacionado con el Problema de Salud (PS) descrito.

a. Según la ficha técnica de ticagrelor: la administración concomitante de ticagrelor y simvastatina aumenta la $C_{máx}$ de la simvastatina en un 81 % y el AUC en un 56 %, y también aumenta la $C_{máx}$ del ácido de simvastatina en un 64 % y el AUC en un 52 %, con algunos casos individuales en los que se incrementa en 2 o 3 veces. La administración concomitante de ticagrelor con dosis de simvastatina superiores a 40 mg diarios podría provocar Reacciones Adversas al Medicamento (RAM) con simvastatina y debe valorarse frente a los beneficios potenciales. La

simvastatina no afecta a las concentraciones plasmáticas del ticagrelor. Ticagrelor puede tener un efecto similar sobre la lovastatina. No se recomienda el uso concomitante de ticagrelor con dosis de simvastatina o lovastatina superiores 40 mg. Sobre otras estatinas, la ficha técnica informa de que la administración concomitante de atorvastatina y ticagrelor aumentó la $C_{máx}$ del ácido de atorvastatina en un 23 % y el AUC en un 36 %. Se observaron incrementos similares en el AUC y la $C_{máx}$ de todos los metabolitos del ácido de atorvastatina. Esos incrementos

DESCRIPCIÓN DEL CASO Y EVALUACIÓN

Los medicamentos a dispensar han sido ramipril 2,5 mg, omeprazol 20 mg y ácido acetilsalicílico (AAS) 100 mg. Su tratamiento consiste en (Tabla 1).

Tras consultar bibliografía sobre miopatía por estatinas y sus medicamentos utilizados, llegamos a las siguientes conclusiones:

Tabla 1. Medicación que utiliza el paciente

| Medicamento | Problema de Salud | Conocimiento del paciente | Seguridad y efectividad |
|-------------------------|--|--|---|
| AAS 100 mg/24 h | Prevención de acontecimientos aterotrombóticos | Correcto, conoce función y posología | Prescrito desde junio de 2014, sin problemas de seguridad |
| Omeprazol 20 mg/24 h | Protección gástrica | Correcto y conoce posología | Prescrito desde junio de 2014, sin problemas de seguridad |
| Ramipril 2,5 mg/24 h | Prevención infarto agudo de miocardio | Correcto, conoce su posología y utilidad | Prescrito desde junio de 2014, sin problemas de seguridad, como tos seca |
| Diazepam 5 mg/24 h | Ansiedad | Correcto y conoce función | Prescrito desde junio de 2014 para reducir nerviosismo nocturno |
| Ticagrelor 90 mg/12 h | Prevención de acontecimientos aterotrombóticos | Correcto, conoce posología y para qué es | Prescrito desde junio de 2014. Estudiamos influencia en la mialgia descrita |
| Nitroglicerina 0,4 mg | Crisis dolorosa de angina de pecho | Conoce la importancia de mantener en buen estado esta medicación | Refiere no haber necesitado recurrir a este medicamento |
| Simvastatina 20 mg/24 h | Hipercolesterolemia- prevención cardiovascular | Conoce posología y para qué es | Sospecha de mialgia como problema de seguridad. Prescrito desde 02/06/14 |

no se consideran clínicamente significativos. No se puede excluir un efecto similar sobre otras estatinas metabolizadas por CYP3A4. Por tanto, se puede sospechar que en este paciente la mialgia esté asociada a la interacción entre el antiagregante plaquetario y la simvastatina aunque la dosis es de 20 mg.

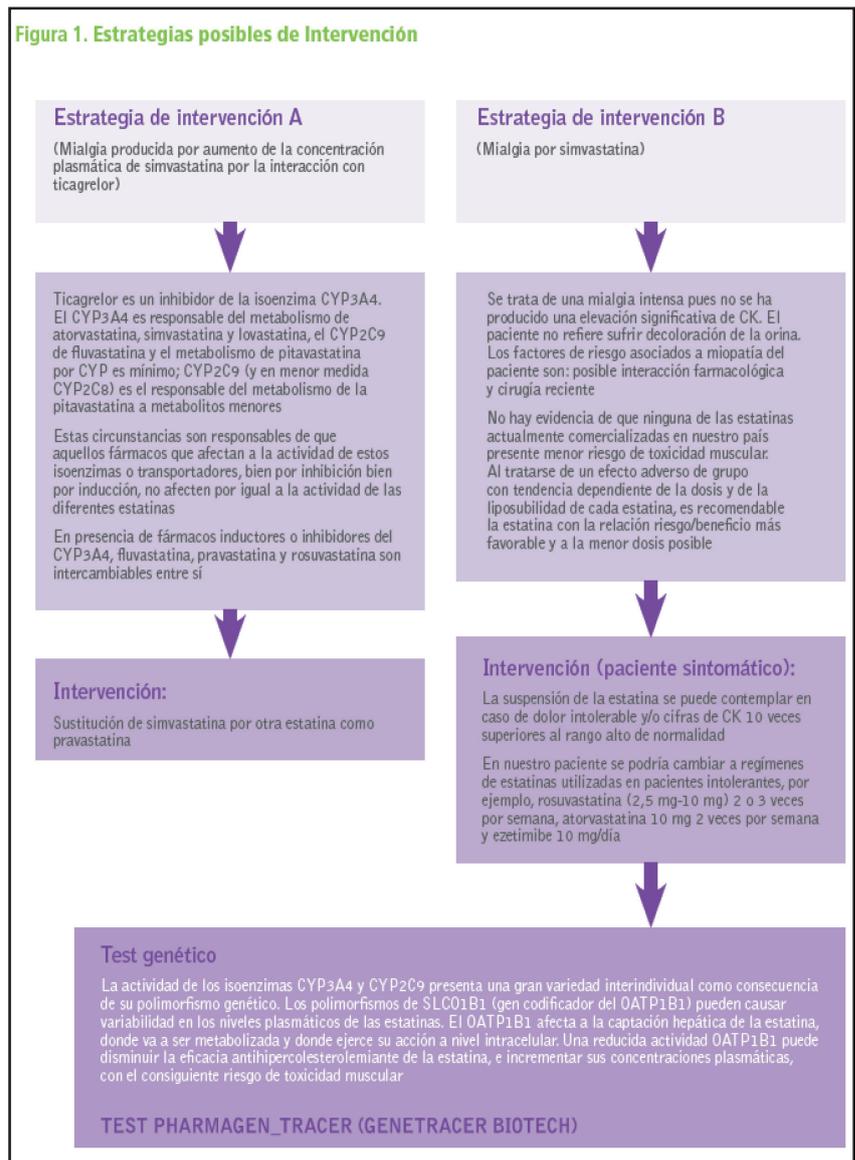
b. La otra conclusión estaría centrada en que la mialgia descrita por el paciente esté causada por el tratamiento con simvastatina, sin influencia de la interacción teórica entre ticagrelor y simvastatina. Los efectos musculares son comunes con todas las estatinas, y de tipo dosis dependiente, por lo que aparecen más frecuentemente con dosis altas. Además, el riesgo de miopatía se incrementa con la edad, el hipotiroidismo y la existencia de insuficiencia renal o hepática. La Academia Americana de Cardiología (*American Academy of Cardiology*) propuso en el año 2006 la siguiente clasificación de las RAM musculares asociadas al uso de estatinas:

- **Mialgia:** presencia de dolor muscular o debilidad sin elevación significativa de las enzimas.
- **Miopatía:** presencia de niveles de creatincinasa (CK) superiores en 10 veces al valor normal sin ninguna otra causa asociada a mialgia.
- **Rabdomiólisis:** se define como tal la presencia de miopatía, junto con daño renal, mioglobulinemia, mioglobulinuria, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia, acidosis metabólica, insuficiencia renal y, en ocasiones, la muerte.

INTERVENCIÓN

En función de las dos conclusiones se pueden seguir dos estrategias diferentes que se describen en la Figura 1.

Figura 1. Estrategias posibles de Intervención



En función de las dos conclusiones, se podría seguir dos diferentes estrategias (A o B):

La Intervención elegida se ha basado en la estrategia A, en la que se sospecha la influencia de ticagrelor en el incremento de la concentración plasmática de simvastatina 20 mg. Si ante el cambio de estatina por parte del médico, el paciente sigue sufriendo dolor muscular intenso se podría optar por emprender la estrategia B. En esta segunda opción se incorpora la posibilidad de ofrecer al paciente un test genético que evalúa una serie de variaciones genéticas,

que incluyen polimorfismos en los genes codificantes de enzimas responsables de la metabolización de estatinas, identificando de esta manera a aquellos pacientes predispuestos a la aparición de determinadas RAM o, por el contrario, a quienes podrían responder mejor a un fármaco determinado. Se le explica al paciente la situación y se acuerda redactar un informe con la "hoja de derivación al médico" de la farmacia (Figura 2) para comunicar a su médico especialista (cardiólogo) la sospecha de la interacción entre simvastatina y ticagrelor.

RESULTADOS

El cardiólogo del paciente sustituye el tratamiento con simvastatina 20 mg por pitavastatina 2 mg. Después de más de dos meses de seguimiento del dolor muscular, el paciente, en sus visitas a la farmacia, informa de que el dolor muscular prácticamente ha desaparecido permitiendo la práctica regular de ejercicio físico. Pitavastatina era una de las posibles estatinas que parece que no presentan interacción con ticagrelor. Ahora, el objetivo se centra en evaluar la efectividad de un nuevo tratamiento hipolipemiante respecto al perfil lipídico.

COMENTARIOS

Este caso pretende destacar la posibilidad de identificar RAM en los pacientes en tratamiento con estatinas. Su inicio suele ser leve y de difícil reconocimiento por el paciente, e incluso por el médico, como una RAM. De ahí la importancia que tiene que durante el Servicio de Dispensación se utilice adecuadamente el procedimiento establecido.

El Servicio de Dispensación debe ser abordado de una forma activa y prestando atención a lo que manifiestan los pacientes con el objetivo de colaborar en la resolución de los posibles PRM/RNM. Es necesario disponer de herramientas para facilitar la colaboración con el equipo multidisciplinar, como una "hoja de derivación al médico".

El trabajo en equipo ha sido fundamental en este caso. Un farmacéutico ha sido el responsable de detectar la sospecha de una RAM y derivar al paciente Servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico (SFT), llevado a cabo por otro farmacéutico.

| Punto de partida de la estrategia A | | | | |
|-------------------------------------|------------------|--|----------------------------------|---|
| Clasificación del RNM | Situación del PS | Medicamento implicado | Identificación del PRM | Qué se pretende hacer para resolver el problema |
| Inseguridad cuantitativa | Mialgia | Simvastatina 20 mg Ticagrelor 90 mg | Probabilidad de efectos adversos | Intervenir sobre la estrategia farmacológica (por ejemplo, sustituir simvastatina por pravastatina) |
| Punto de partida de la estrategia B | | | | |
| Clasificación del RNM | Situación del PS | Medicamento implicado | Identificación del PRM | Qué se pretende hacer para resolver el problema |
| Inseguridad cuantitativa | Mialgia | Simvastatina 20 mg | Probabilidad de efectos adversos | Intervenir sobre la estrategia farmacológica (ofrecer test genético, retirar el tratamiento) |

Figura 2. Documento de comunicación al médico especialista



FARMACIA BARAIS
Avda. Reina Sofía, 19 • 29100 Cádiz (Málaga) • Tel. 952 45 59 78

| | |
|---------------------|-----------------|
| DEL FARMACÉUTICO/A: | NOMBRE PACIENTE |
| A: | Nº SS: |

MOTIVO DE LA DERIVACIÓN

Su paciente al acudir a nuestra farmacia a retirar su medicación nos refiere que sufre un dolor muscular intenso en la pierna derecha que comenzó al iniciar su tratamiento. Estudiada la medicación observamos que este problema puede ser causado por simvastatina 20 mg. También hemos detectado una interacción "teórica" entre la estatina y ticagrelor. Aunque el paciente usa una dosis inferior a 40 mg de simvastatina podría ser que el antiagregante plaquetario, Ticagrelor, esté incrementando la concentración plasmática de simvastatina (efecto adverso dosis-dependiente).

Ticagrelor es un inhibidor débil de la isoenzima CYP3A4, por lo que podría incrementar los efectos plasmáticos y la toxicidad de otros fármacos que empleen este sistema en su metabolismo (simvastatina > 40 mg, lovastatina, atorvastatina de forma menos acusada). Pravastatina no se metaboliza por esta vía y el metabolismo de pitavastatina es mínimo. Por ello derivamos paciente para su valoración, reciba un cordial saludo

En Cádiz a 27 de junio 2014
Firma

Observaciones al Farmacéutico/a:

En Cádiz a _____ de _____ 20____
Firma

0009