

■ CASO CLÍNICO

Interacción entre dronedarona y simvastatina identificada durante el seguimiento farmacoterapéutico en una farmacia comunitaria

Dronedarone interaction with simvastatin identified during a pharmacotherapeutic follow-up of patients in a community pharmacy

C. Treceño Lobato¹, P. Treceño Lobato¹

¹Farmacéuticos Comunitarios, Farmacia Treceño-Lobato Valladolid

Introducción

A raíz del programa de atención al paciente polimedcado (ADCOM) realizado por Médicos, Enfermeros y Farmacéuticos comunitarios de Castilla y León se ha incrementado la posibilidad de revisar tratamientos farmacológicos; en este contexto se están encontrando problemas relacionados con la medicación (PRM) y resultados negativos relacionados con la medicación (RNM) relevantes y se ha incrementado la colaboración del farmacéutico con el resto de profesionales sanitarios que intervienen en el tratamiento del paciente.

La dronedarona es un medicamento eficaz para el mantenimiento del ritmo sinusal después de una cardioversión efectiva en pacientes adultos y clínicamente estables con fibrilación auricular paroxística o persistente. Presenta interacciones con inhibidores potentes del CYP3A4, eritromicina, antagonistas del calcio, rifampicina ó inhibidores de la MAO^{1,2}, sin embargo no existen registrados en bibliografía casos clínicos de interacciones entre dronedarona y simvastatina aunque sí entre amiodarona y simvastatina³ (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> consultado el 10 de junio de 2014 keyterms: stains, simvastatin, dronedarone, and interaction).

Fecha de recepción: 17/06/14 Fecha aceptación: 15/07/14

Correspondencia: C. Treceño
Correo electrónico: carlostreceno@redfarma.org

C. Treceño Lobato¹, P. Treceño Lobato¹

Descripción del caso

- **Perfil del paciente:** Mujer de 63 años acude a la farmacia comunitaria con su hoja de medicación redactada por su enfermera en el marco del programa ADCOM, sus problemas de salud (PS) son los siguientes:
 Infarto de miocardio: Diagnosticado en Julio de 2009
 Hipertensión arterial: Diagnosticada en febrero de 2009;
 Hipercolesterolemia: Diagnosticada en agosto de 2013
 Diabetes Melitus II: Diagnosticada en febrero de 2009;
 Fibrilación auricular: Diagnosticada en octubre de 2013;
- **Problemas de salud al recibir la notificación:** Desde una semana antes de que el paciente solicite seguimiento presenta dolor muscular y en articulaciones, calambres en las piernas y fatiga y en el último análisis el International Normalized Ratio (INR) dependiente del tiempo de protombina se ha incrementado desde 2,2 hasta 3,5.
- **Tratamiento:** Ácido acetilsalicílico 100 mg (0-1-0); bisoprolol 5 mg (1-0-0); dronedarona 400 mg (1-0-1); glimepirida 2 mg (1-0-0); irbesartan 150 mg (1-0-0); omeprazol 20 mg (1-0-0); simvastatina 40 mg (0-0-1); acenocumarol 4 mg (según pauta de hematología); metformina-vildagliptina 1000/50 mg (1-0-1).

Intervenciones

Después de entrevistar a la paciente se detectaron y comprobaron los posibles problemas relacionados con la medicación (PRM), siendo el más relevante el que tiene lugar entre dronedarona y simvastatina ya que origina un Resultado Negativo asociado a la medicación (RNM) real y no sólo potencial. Se valoraron 5 interacciones:

1. Bisoprolol/vildagliptina, metformina, glimepirida:
 - Problema relacionado con los medicamentos (PRM): Interacción
 - Resultado negativo asociado a la medicación (RNM): Inseguridad no cuantitativa.
 - Intervención: Facilitar información sobre el riesgo de hipoglucemia derivado de esta interacción, recomendando monitorizar y derivar al médico ante cualquier alteración
 - Forma de comunicación: Escrita
2. Acenocumarol/omeprazol:
 - Problema relacionado con los medicamentos (PRM): Interacción
 - Resultado negativo asociado a la medicación (RNM): Inseguridad cuantitativa.
 - Intervención: Facilitar información sobre el riesgo de sangrado, informar sobre el protocolo a seguir ante cualquier síntoma de hemorragia y sobre la necesidad de evitar la automedicación sin informar al farmacéutico.
 - Forma de comunicación: Escrita
3. Dronedarona/bisoprolol:
 - Problema relacionado con los medicamentos (PRM): Interacción
 - Resultado negativo asociado a la medicación (RNM): Inseguridad no cuantitativa.
 - Intervención: Recomendar control periódico. El paciente acepta el control periódico sin que se hayan producido episodios de bradicardia hasta el momento
 - Forma de comunicación: Escrita.

C. Treceño Lobato¹, P. Treceño Lobato¹**4. Dronedarona/Simvastatina**

- Dronedarona/Simvastatina
- Problema relacionado con los medicamentos (PRM): Interacción
- Resultado negativo asociado a la medicación (RNM): Inseguridad no cuantitativa.
- Intervención: Derivar al médico comunicando el RNM y proponiendo cambio de tratamiento
- Notificar a farmacovigilancia de acuerdo con la legislación vigente
- Forma de comunicación: Escrita

5. Simvastatina/acenocumarol

- Problema relacionado con los medicamentos (PRM): Interacción
- Resultado negativo asociado a la medicación (RNM): Inseguridad no cuantitativa.
- Intervención: Existe riesgo de hemorragia, al incrementarse los niveles plasmáticos de simvastatina; se incrementó el INR desde 2,2 hasta 3,5. Se recomienda monitorizar el INR al cambiar el tratamiento de simvastatina a pravastatina
- Forma de comunicación: Escrita

Para la evaluación del paciente se utilizó el Documento de consenso elaborado por el Foro de Atención Farmacéutica en 2008⁴. También se realizó una búsqueda en MEDLINE (keyterms: stains, simvastatin, dronedarone, and interaction) que no reveló ninguna notificación previa de interacciones entre simvastatina y dronedarona.

Derivación al médico: Se comunicó el RNM al médico por medio de un informe escrito proponiendo cambio de tratamiento por pravastatina.

Otras estatinas como pravastatina, rosuvastatina, pitavastatina o fluvastatina tampoco metabolizan a través del CYP3A4⁵, sin embargo se recomienda pravastatina en este paciente ya que esta estatina se metaboliza por glucuronización eliminándose mayoritariamente inalterada y no interacciona con otras enzimas del citocromo P450 como CYP2C9 ó CYP2C19⁵ que podrían interaccionar con el metabolismo del acenocumarol incrementándose el riesgo de hemorragia. Por otro lado la mayor hidrosolubilidad de la pravastatina reduce el riesgo de miopatía⁶.

Se recomendó evaluar los niveles séricos de creatinfosfokinasa para descartar una posible rabdomiolisis.

Se notifica el caso a farmacovigilancia de acuerdo con la legislación vigente.

Resultado de la intervención

El resultado de cada intervención acaecida en el paciente fue el siguiente:

1. Bisoprolol/Vildagliptina, metformina, glimepirida:

El betabloqueante puede favorecer un episodio de hipoglucemia y enmascarar sus síntomas, sin embargo el paciente refiere un buen control de la glucemia y los valores de Hb-glicosilada son adecuados por lo que se recomienda educación sanitaria ante esta eventualidad.

C. Treceño Lobato¹, P. Treceño Lobato¹**2. Acenocumarol/omeprazol:**

La inhibición competitiva del CYP2C19 por parte del omeprazol es el responsable de esta interacción potencial, aunque el riesgo parece ser más elevado en otros inhibidores de la bomba de protones (lansoprazol HR: 1.49 95%CI 1.05-2.10 y esomeprazol HR: 1.99 95% CI 1.5-2.55)⁷. No obstante la monitorización periódica de los valores de INR y el ajuste de la dosis de acenocumarol en función de los mismos es necesario para minimizar el riesgo⁸.

3. Dronedarona/bisoprolol:

El paciente acepta el control periódico sin que se hayan producido episodios de bradicardia hasta el momento.

4. Dronedarona/simvastatina:

Se recomienda al médico valorar la posibilidad de cambiar la simvastatina por otra estatina como pravastatina, al presentar menor riesgo de interacciones con el acenocumarol y menor riesgo de producir miopatía. Se recomienda evaluar los niveles séricos de creatinfosfokinasa para descartar una posible rabdomiolisis; el valor es de 1,0 mg/dl, elevado pero dentro del rango de referencia, descartándose el riesgo de rabdomiolisis^{9,10}.

Resultado de esta intervención: El médico sustituye la simvastatina por pravastatina 20 mg que se elimina mayoritariamente sin alterar y el paciente mejora tras la intervención: Desaparece la mialgia, la debilidad muscular y los calambres manteniéndose un control adecuado de la hipercolesterolemia. Se resuelve el RNM.

5. Simvastatina/acenocumarol:

El mecanismo de acción de esta interacción parece estar relacionado con la metabolización de ambos medicamentos por el CYP3A4 del citocromo P 450. El acenocumarol metaboliza por medio de CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 y CYP3A5¹¹, esta interacción está documentada en casos aislados pero el incremento en los niveles plasmáticos de simvastatina incrementa el riesgo al ser dosis dependiente, también la simvastatina puede desplazar al acenocumarol de su unión a proteínas plasmáticas. Se recomienda monitorizar INR al cambiar de estatina.

Conclusiones

- La dronedarona inhibe el CYP3A4 y puede limitar el metabolismo y la eliminación de simvastatina propiciando la aparición de efectos adversos clínicamente significativos, en este caso mialgia y un incremento del INR, el uso de estatinas que se metabolizan en menor medida a través del citocromo P-450 (pravastatina) puede reducir el riesgo de que se presente este RNM.
- No existen casos clínicos documentados de esta interacción aunque sí de amiodarona con simvastatina.
- Los pacientes con fibrilación auricular e hipercolesterolemia anticoagulados con acenocumarol y bajo tratamiento con un antiarrítmico del grupo III (amiodarona o dronedarona) y una estatina debieran utilizar preferentemente pravastatina antes que simvastatina o atorvastatina por su adecuado perfil metabólico para evitar un incremento en los niveles plasmáticos de la estatina.

C. Treceño Lobato¹, P. Treceño Lobato¹

Bibliografía

1. Ficha técnica dronedarona, revisada 26 de noviembre de 2009 disponible en <http://www.ema.europa.eu/>
2. Heijman J, Heusch G, Dobrev D. Pleiotropic effects of antiarrhythmic agents: dronedarone in the treatment of atrial fibrillation. *Clin Med Insights Cardiol.* 2013 Aug 11; 7:127-40.
3. Borders-Hemphill V. Concurrent use of statins and amiodarone. *Consult Pharm.* 2009 May;24(5):372-9
4. Foro de atención farmacéutica. Documento de contexto. Enero de 2008.
5. Causevic-Ramosevac A, Semiz S. Drug interactions with statins. *Acta Pharm.* 2013 Sep; 63(3):277-93.
6. Kobayashi M1, Chisaki I, Narumi K, Hidaka K, Kagawa T, Itagaki S, Hirano T, Iseki K. Association between risk of myopathy and cholesterol-lowering effect: a comparison of all statins. *Life Sci.* 2008 Apr 23;82(17-18):969-75.
7. Teichert M, van Noord C, Uitterlinden AG, Hofman A, Buhre PN, De Smet PA, Straus S, Stricker BH, Visser LE. Proton pump inhibitors and the risk of over anticoagulation during acenocoumarol maintenance treatment. *Br J Haematol.* 2011 379-85. 2011
8. Vreeburg EM, De Vlaam-Schluter GM, Trienekens PH, Snel P, Tytgat GN. Lack of effect of omeprazole in oral acenocoumarol anticoagulant therapy. *Scand J Gastroenterol.* 1997; 991-4.
9. Marot A, Morelle J, Chouinard VA, Jadoul M, Lambert M, Demoulin N. Concomitant use of simvastatin and amiodarone resulting in severe rhabdomyolysis: a case report and review of the literature. *Acta Clin Bel.* 2011 Mar;134-6.
10. Neuvonen PJ, Backman JT, Niemi M. Pharmacokinetic comparison of the potential over-the-counter statins simvastatin, lovastatin, fluvastatin and pravastatin. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47(7):463-74
11. Saraeva RB, Paskaleva ID, Doncheva E, Eap CB, Ganey VS. Pharmacogenetics of acenocoumarol: CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5 and ABCB1 gene polymorphisms and dose requirements. *J Clin Pharm Ther.* 2007; 641-9.