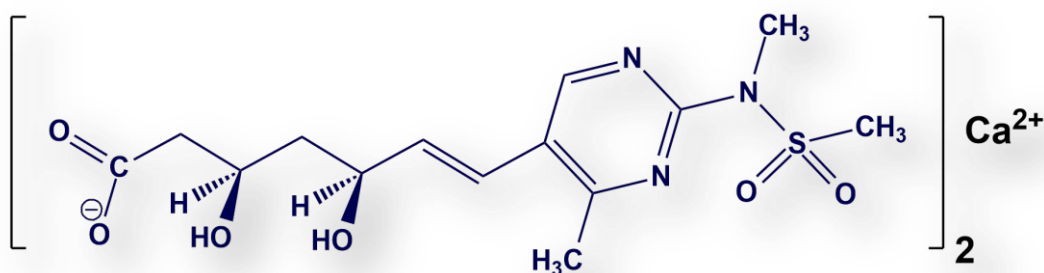


ROSUVASTATINA CÁLCICA: INFORME TÉCNICO



ROSUVASTATINA CÁLCICA (CRESTOR®) (3R,5S,E)-3,5-dihidroxi-7-(4-metil-2-(N-metilmethylsulfanamido)pirimidin-5-il)hept-6-enoato cálcico

Rosuvastatina es un *hipocolesterolemiante* del grupo de las *estatinas* («inhibidores de la enzima hidroximetilglutaril-CoA-reductasa», la enzima *alostérica* que cataliza la primera etapa en la [síntesis de colesterol](#)).

Numerosos estudios epidemiológicos han confirmado una relación inequívoca entre las concentraciones de colesterol, específicamente LDL¹-colesterol, y la aparición de enfermedad cardíaca coronaria. [La aterosclerosis es el principal factor que desencadena la enfermedad de las arterias coronarias]. Por otra parte, la *dislipidemia* es uno de los muchos determinantes modificables vinculados con el ictus² y la enfermedad vascular periférica³.

Los «inhibidores de la hidroximetilglutaril-CoA-reductas» constituyen, hoy por hoy, una piedra angular en el tratamiento de la hipercolesterolemia. Todas las *estatinas* son socias farmacológicas de un intermediario de la reacción enzimática catalizada por la “hidroximetilglutaril-CoA-reductasa”, inhibiendo de esta guisa la síntesis de *mevalonato*, precursor de la [síntesis de colesterol](#).

¹ **LDL**, acrónimo en inglés de **Low Density Lipoproteins**.

² Ictus: Interrupción del flujo de sangre en el cerebro. Puede desencadenarse por isquemia o hemorragia. El ictus hemorrágico suele derivar en un ictus isquémico. Las consecuencias del bloqueo del flujo cerebral varían desde secuelas clínicamente imperceptibles y un cuadro de apoplejía con elevado riesgo de mortalidad.

³ Enfermedad vascular periférica: es un bloqueo del flujo sanguíneo en diversas partes del cuerpo, distintas del cerebro (ictus) que causan necrosis del tejido que pierde irrigación.

La inhibición de la biosíntesis de colesterol es una de las aproximaciones terapéuticas más eficientes para disminuir las concentraciones de colesterol en plasma.

Todos los «inhibidores de la hidroximetilglutaril-CoA-reductasa» disminuyen la mortalidad global de tipo cardiovascular, mediante la reducción primaria y secundaria de la incidencia de enfermedad cardíaca coronaria en un amplio rango porcentual: 25% a 60%.

Rosuvastatina se formula como sal cálcica (ver estructura química al inicio del artículo).

[Rosuvastatina](#) es una de las *estatinas* de elección en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar heterocigótica u homocigótica.

Existen otros dos medicamentos para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigótica: [Lomitapide](#) (*Juxtapid*®) que recibió la recomendación de autorización por parte de un comité asesor de la *Food and Drug Administration* norteamericana en octubre del año 2012; y [Mipomersen](#) (*Kynamro*®) autorizado en enero del año 2013. *Mipomersen* representa el primer medicamento que actúa a través de la [tecnología del «ARN anti-sentido»](#). Para mayor información sobre estos fármacos, consulte la página web <http://www.info-farmacia.com/bioquimica/lafdaapruebakynamromipomersenparalahipercolesterolemiafamiliar>.

CINÉTICA DE LA ROSUVASTATINA.-

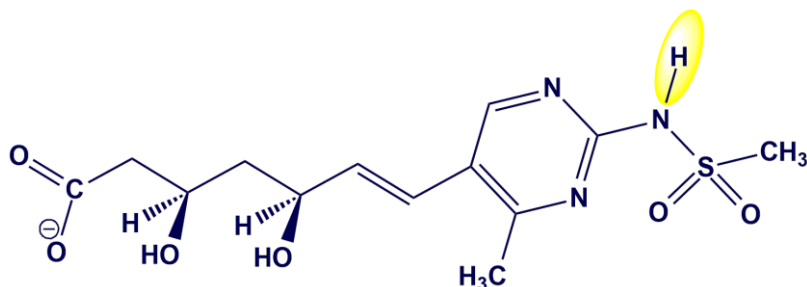
Rosuvastatina es, detrás de la *Pravastatina*, la *estatina* más hidrófila [log D a pH 7,4 es de -0,33].

Rosuvastatina muestra una relación lineal entre dosis, C_{MAX} , y AUC_{24} (estudios clínicos aleatorizados, controlados frente a placebo, y con doble ocultación, realizados en voluntarios sanos, usando un amplio rango de dosis diarias: de 20mg a 80mg. La relación lineal anterior justifica que no se produzca acumulación de fármaco cuando se logran las concentraciones de estabilización (C_{SS}), al cabo de 7 días de tratamiento, tal como se evidenció en estudios en que se usaron dosis diarias de 40mg, las más habitualmente prescritas. Con la posología de 40mg *q.d.*⁴, la $C_{SS} \approx 37\text{mcg/L}$. La $T_{1/2, \beta} \approx 20$ horas; y la $AUC_{24} \approx 256\text{mcg/L x hora}$.

Rosuvastatina se metaboliza en una extensión muy limitada, habiéndose aislado un único metabolito, *N-desmetil-Rosuvastatina* (estudios *in vitro*). La administración de una dosis

⁴ *q.d.*: *quaque in die* (una vez al día).

de 20mg de *Rosuvastatina** (radiactiva) a seis voluntarios sanos mostró que aproximadamente el 90% del fármaco se recuperó en heces, y el 10% restante en orina. Del 90% recuperado en heces, 92% lo fue como *Rosuvastatina* sin metabolizar, y el 8% restante como *Rosuvastatina N-desmetilada*.



N-desmetil-ROSUVASTATINA

Dada su escasa metabolización, la cinética de *Rosuvastatina* no se afecta por el fallo hepático moderado (*Child Pough* clases A y B). Por la misma razón (escaso metabolismo hepático), *Rosuvastatina* tiene poca propensión a interacciones farmacológicas. Las potenciales interacciones y su importancia clínica deben consultarse en la siguiente página web de Atención Farmacéutica (www.farmacialasfuentes.com).

CONSIDERACIONES SOBRE ENSAYOS CLÍNICOS.-

El potencial *hipocolesterolemiante* de la *Rosuvastatina* se ha establecido en una serie de estudios clínicos *multicéntricos*, aleatorizados, con doble-ocultación, llevados a cabo en pacientes con concentraciones de LDL-Colesterol ≥ 160 mg/dl e < 250 mg/dl [$\geq 4,1$ mmol/L e $< 6,5$ mmol/L]. Los comparadores en estos ensayos clínicos fueron *Atorvastatina*, *Pravastatina* y *Simvastatina*.

Estudios adicionales han evaluado la eficacia de *Rosuvastatina* en pacientes con *hipertrigliceridemia*, con valores de triglicéridos⁵ séricos $\geq 7,76$ mmol/L e $< 20,69$ mmol/L; habiéndose valorado también en *dislipidemias* mixtas (LDL-Colesterol $\approx 3,7$ mmol/L), hipercolesterolemia familiar homocigótica (LDL-Colesterol > 13 mmol/L), e hipercolesterolemia familiar heterocigótica (LDL-Colesterol $\geq 5,69$ mmol/L e $< 12,93$ mmol/L). En estos estudios se usaron posologías entre 5mg *q.d.* y 80mg *q.d.* El punto final (*endpoint*) primario en estos estudios fue la concentración de LDL-Colesterol. Los puntos finales secundarios incluyeron las concentraciones de colesterol total,

⁵ Triglicéridos: apócope de triacilglicéridos.

apolipoproteína-B, y triglicéridos. La duración de los diferentes estudios varió de 6 a 52 semanas.

TOLERANCIA DE LA ROSUVASTATINA.-

Diversos estudios clínicos (fase II/ fase III) establecieron una incidencia de efectos secundarios comunes de 63,6%, distribuidos de la siguiente manera: faringitis (12,2%), dolor inespecífico (6,7%), cefalea (6,6%), sintomatología gripal (5,3%), mialgia (5,1%). La incidencia y distribución de efectos secundarios fue similar entre los voluntarios sanos y entre pacientes con hipercolesterolemia, en distintos estadios del ensayo clínico. Por lo que respecta a estos efectos secundarios, la incidencia con *Rosuvastatina* fue similar a la notificada con otras *estatinas* (*Pravastatina*, *Atorvastatina* y *Simvastatina*).

Otros efectos adversos de la *Rosuvastatina*, comunes a todas las *estatinas*, incluyen diabetes mellitus, *rabdomiolisis* y *nefrotoxicidad*. Se comentan bajo el epígrafe siguiente.

VALORACIÓN GLOBAL DE LA ROSUVASTATINA.-

Rosuvastatina es la *estatina* más prescrita (julio 2016). Solo en Estados Unidos se realizan 22,3 billones de prescripciones que representaron una facturación de más de 5 billones de dólares. A escala global la facturación de *Rosuvastatina* fue (año 2013) superior a 8 billones de dólares, siendo el tercer medicamento más prescrito en todo el mundo.

Rosuvastatina (*Crestor*®) se autorizó en Estados Unidos en el año 2003 con una indicación concreta: «disminución del colesterol en plasma». Otras tres *estatinas* (*Simvastatina*, *Pravastatina* y *Lovastatina*) se habían aprobado con anterioridad para «disminuir el riesgo cardiovascular»; y una cuarta *estatina*, *Atorvastatina*, evidenció «beneficio clínico» («disminución de riesgo cardiovascular») en el año 2004, un año después de comercializada la *Rosuvastatina*. La demostración de «disminución del riesgo cardiovascular» con *Rosuvastatina* no se confirmó (estudio JUPITER⁶) hasta el año 2010; y aun entonces, su indicación se circunscribió a la «prevención de ataques cardíacos e ictus». El aspecto más criticable del estudio JUPITER fue su pronta interrupción por los “excelentes resultados preliminares” (*sic*), tal vez exagerados deliberadamente.

⁶ **JUPITER**, acrónimo en inglés de *Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*.

Cuando *Rosuvastatina* se autorizó en el año 2010 para la «prevención primaria de ataques cardíacos e ictus», otras tres *estatinas* habían sido autorizadas tanto para la «prevención primaria» como para la «prevención secundaria» amparados por varios ensayos clínicos (cuatro en el caso de *Atorvastatina*; tres para la *Pravastatina*; y dos en el caso de la *Simvastatina*).

Los puntos finales (*endpoints*) en los estudios con *Rosuvastatina* fueron la evidencia de reducción del riesgo cardiovascular (beneficio) y la aparición de diabetes (efecto adverso asociado con todas las *estatinas*). Sorpresivamente, la incidencia de diabetes de nuevo cuño, era más elevada con *Rosuvastatina* (26%) en relación a la *Pravastatina* (7%)⁷. Estudios metabólicos han evidenciado que *Rosuvastatina* incrementa la *hemoglobina glucosilada*, los niveles de insulina en ayunas y la sensibilidad a la insulina, mientras *Pravastatina* muestra efectos opuestos (disminución de la *hemoglobina glucosilada*, de la *insulinemia* y de la sensibilidad tisular a la hormona insulina). La información técnica (prospecto) de *Rosuvastatina* indica que “la frecuencia de diabetes mellitus es del 2,8% en relación con 2,3% en los grupos [placebo](#)” (*sic*). En cambio, con las demás *estatinas* la información técnica advierte de manera general de “un incremento de la hemoglobina *glucosilada*, así como de la glucemia en ayunas, un efecto adverso considerado «de grupo», característico de todos los «inhibidores del enzima hidroximetilglutaril-CoA-reductasa».

Así pues, el riesgo de diabetes mellitus es significativamente más importante con *Rosuvastatina* en relación a las demás *estatinas*.

Otro efecto adverso «de grupo» es la *rabdomiolisis*⁸ y, secundaria a ésta, la *nefrotoxicidad*.

La única *estatina* que dio lugar a casos de *rabdomiolisis* durante los estudios fase III (pre-comercialización) fue *Rosuvastatina*. Por esta misma razón, otra potencial *estatina*, *Cerivastatina*, fue retirada poco tiempo después de comercializarse.

Durante un estudio que involucró a más de 600.000 pacientes (exactamente: 641.703), un número significativo de participantes en el estudio mostraron concentraciones anormalmente elevadas de *creatinina-fosfoquinasa*. Estas concentraciones solo

⁷ *Pravastatina* está asociada al menor riesgo de diabetes de todas las *estatinas* comercializadas (julio 2016).

⁸ *Rabdomiolisis*: lisis (disolución) del tejido muscular. Los subproductos de la degradación del músculo, entran en circulación sistémica, siendo tóxicos para la función renal.

se obtenían tras la administración de otras *estatinas* (*Simvastatina*, *Pravastatina* y *Atorvastatina*) a dosis elevadas.

Por lo que respecta a la *nefrotoxicidad*, probablemente subsiguiente a la *rabdomiolisis*, *Rosuvastatina* es la única *estatina* que ha producido proteinuria y hematuria. La *nefrotoxicidad* puede derivar en *Síndrome Nefrótico*⁹ y eventualmente en fracaso renal.

El argumento del fabricante y comercializador, *AstraZeneca*, avalado por la *Food and Drug Administration* norteamericana, es que estos efectos (*rabdomiolisis* y toxicidad renal) solo fueron significativos cuando se usaba la dosis más elevada de *Rosuvastatina*, de 80mg.

Zaragoza, 19 de julio de 2016

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
Florentino Ballesteros, 11-13
50002 Zaragoza

⁹ Síndrome Nefrótico: término genérico para un conjunto de patologías con el hecho común de una mayor permeabilidad de los glomérulos renales. Se produce hematuria y proteinuria con hipoalbuminemia subsiguiente, ascitis, edema e *hiperlipemia*, alterándose los parámetros de coagulación.