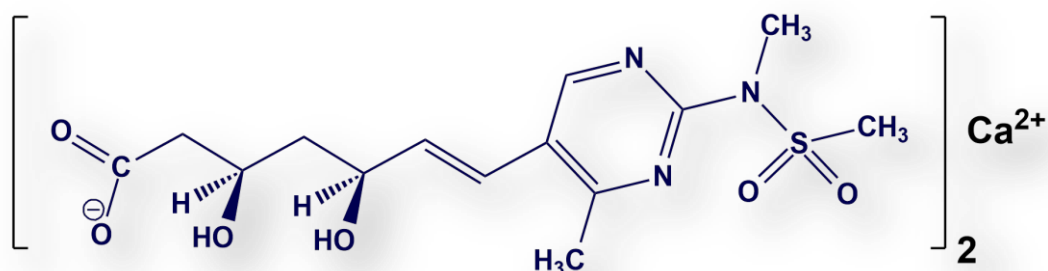


# ROSUVASTATINA CÁLCICA: INFORME TÉCNICO



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

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

Numerosos estudios epidemiológicos han consolidado la relación entre concentraciones de colesterol en plasma específicamente LDL<sup>1</sup>-colesterol, y el desarrollo 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 factores modificables vinculados con el ictus<sup>2</sup> y la enfermedad vascular periférica<sup>3</sup>.

---

<sup>1</sup> LDL, acrónimo en inglés de *Low Density Lipoproteins*.

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

Los «inhibidores de la hidroximetilglutaril-CoA-reductasa» 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”. El bloqueo de esta enzima imposibilita la síntesis de *mevalonato*, precursor en la [biosíntesis hepática de colesterol](#).

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 incidencia de enfermedad cardíaca coronaria entre un 25 y un 60%. Se logra así una reducción de la mortalidad global por causas cardiovasculares, de tipo primario y secundario.

*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

---

<sup>3</sup> 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.

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/lafdaapruebakynamromipomerse nparalahipercolesterolemiafamiliar>.

### **CINÉTICA DE LA ROSUVASTATINA.-**

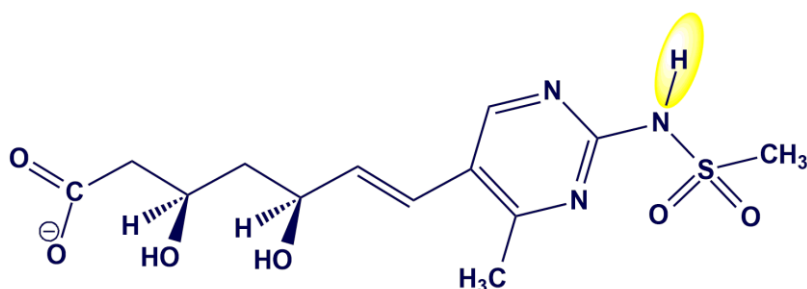
*Rosuvastatina* es, después de la *Pravastatina*, la *estatina* más hidrófila.

*Rosuvastatina* muestra una relación lineal entre dosis,  $C_{MÁX.}$ , así como entre dosis y  $AUC_{24horas}$  (estudios clínicos aleatorizados, controlados frente a placebo, y con doble ocultación, realizados en voluntarios sanos, en un rango muy amplio de dosificación, entre 20 y 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, la posología prescrita de modo más usual. Con la posología de 40mg *q.d.*<sup>4</sup>, la  $C_{SS} \approx 37mcg/L$ . La  $T_{1/2, \beta} \approx 20$  horas; y la  $AUC_{24} \approx 256mcg/L \times hora$ .

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

---

<sup>4</sup> *q.d.*: *quaque in die* (una vez al día).



### 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](http://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  $\geq 160$ 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 triglicéridos<sup>5</sup> 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

<sup>5</sup> Triglicéridos: apócope de triacilglicéridos.

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, *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 y 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%), y 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 (agosto 2018). 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 JUPITER<sup>6</sup>) 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.

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

---

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

*Pravastatina* (7%)<sup>7</sup>. 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*<sup>8</sup> 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.

---

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

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

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 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*<sup>9</sup> 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, 21 de agosto de 2018

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

---

<sup>9</sup> Síndrome Nefrótico: término genérico para un conjunto de patologías que comparten un incremento de la permeabilidad de los glomérulos renales. Se produce hematuria y proteinuria con hipoalbuminemia subsiguiente, ascitis, edema e *hiperlipemia*, alterándose los parámetros de coagulación.