

## ROSUVASTATINA

**Núñez Martín, JM. Área de Farmacia. Servicios Centrales del SESCAM.  
Paredero Domínguez JM. Servicio de Farmacia de la GAP de Guadalajara.**

*La rosuvastatina es una estatina comercializada recientemente en España pero con amplia experiencia de utilización en otros países que puede alcanzar los objetivos terapéuticos en pacientes cuando otros tratamientos han fracasado.*

### INDICACIONES

La rosuvastatina (ROS) está indicada en hipercolesterolemia primaria (tipo IIa incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigótica) o dislipemia mixta (tipo IIb) como tratamiento complementario a la dieta cuando la respuesta obtenida con ella y otros tratamientos no farmacológicos no ha sido adecuada. También en hipercolesterolemia familiar homocigótica en tratamiento combinado con dieta y otros tratamientos hipolipemientes o si dichos tratamientos no son apropiados<sup>1</sup>.

### POSOLOGÍA

La dosis inicial recomendada es de 5 ó 10 mg vía oral, una vez al día. Si fuera necesario, a las 4 semanas se podría elevar la dosis a 20 mg. Solamente se considerará un ajuste final a la dosis máxima de 40 mg en pacientes con hipercolesterolemia severa con alto riesgo cardiovascular que no alcancen sus objetivos con 20 mg, con un seguimiento rutinario y la supervisión de un especialista.

### MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

La ROS es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG-CoA reductasa. El principal lugar de acción es el hígado. Es relativamente hidrofílica, con una elevada afinidad por las células hepáticas. La ROS aumenta el número de receptores LDL hepáticos en la superficie celular, aumentando la absorción y el catabolismo de LDL e inhibe la síntesis hepática de VLDL. Reduce los niveles elevados de colesterol-LDL, colesterol total y triglicéridos e incrementa el HDL-C. También disminuye los valores de ApoB, C-noHDL, C-VLDL, TG-VLDL e incrementa los valores de ApoA1<sup>2</sup>.

Los resultados de los estudios *in vitro* e *in vivo* muestran que la ROS no es ni un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas del citocromo P450. Además, la ROS es un sustrato con poca afinidad para estas isoenzimas. Aproximadamente, un 90% de la rosuvastatina se excreta inalterada en las heces (incluyendo el principio activo absorbido y no absorbido) y el resto se excreta en orina. No hay cambios en los parámetros farmacocinéticos después de la administración de dosis diarias repetidas.

### EFICACIA CLÍNICA

Dado que se trata de un fármaco comercializado desde 2003 en Estados Unidos y en varios países de la Unión Europea, existe buena experiencia de uso y numerosos estudios postautorización, algunos de ellos todavía en curso, siendo destacable el programa Galaxy, promovido por Astra-Zeneca, para profundizar en el impacto de ROS en la reducción de riesgo cardiovascular y en la evolución del paciente; incluye más de 68.000 pacientes. El criterio primario más empleado es el porcentaje de pacientes

que redujeron sus tasas de LDL-C por debajo de un parámetro de referencia, siendo los más habituales los indicados por la EAS (Sociedad Europea de Aterosclerosis) y los criterios NCEP-ATP III de Estados Unidos (Programa Nacional de Educación Para el Tratamiento de Adultos). Se destacan los siguientes estudios:

- Estudio STELLAR<sup>3</sup>: comparó la disminución en porcentaje de LDL-C producida por diferentes escalados de dosis de ROS (de 10 a 40 mg), atorvastatina (ATO, de 10 a 80 mg), SIM (de 10 a 80 mg) y PRA (de 10 a 40 mg), en un estudio paralelo, randomizado, abierto, multicéntrico, de 6 semanas de duración y con 2.431 pacientes. La disminución media alcanzada con la ROS 10 mg fue de -45,8% frente a -36,8% con ATO 10 mg ( $p > 0.001$ , IC 99,8% -13,5, -4,7); la diferencia no fue significativa en la comparación de la ROS 10 mg frente a la ATO 20 mg. Sí lo fue en la comparación de la ROS 20 mg con la ATO 20 mg y 40 mg. La ROS 10 mg también demostró diferencias significativas frente a todas las dosis de SIM (salvo la de 80 mg) y PRA.
- Estudio PULSAR<sup>4</sup>: el objetivo del estudio fue valorar la eficacia de ATO y ROS a bajas dosis en pacientes de alto riesgo cardiovascular. Para ello se incluyeron 996 pacientes con hipercolesterolemia y enfermedad coronaria, arterosclerosis o riesgo equivalente. Fue un estudio abierto, randomizado en grupos paralelos y multicéntrico, de 6 semanas de duración, interviniendo pacientes de América, Europa y Australia. Se comparó la ROS 10 mg con la ATO 20 mg y se valoró el porcentaje de cambio en LDL-C, resultando una diferencia estadísticamente significativa a favor de la ROS (porcentaje de cambio promedio de mínimos cuadrados de -44,6% vs -42,7%,  $p < 0.05$ ).
- Estudio ASTEROID<sup>5</sup>: el objetivo fue demostrar que la terapia intensiva con la ROS 40 mg disminuye el volumen de la placa de ateroma, medida a través de una técnica de ultrasonido. Aunque faltan estudios que midan los resultados clínicos reales que aporta esta disminución, con estos datos la ROS consiguió de la FDA la indicación en la disminución de la progresión de la aterosclerosis.
- Estudio MERCURY I<sup>6</sup>: estudio abierto, aleatorizado, multicéntrico, de 5 brazos, con 3.151 pacientes, para comparar la eficacia y la seguridad de ROS 10 mg comparada con ATO (10 y 20 mg), PARA (40 mg) y SIM (20 mg). Se valoró el porcentaje de pacientes que alcanzaron el objetivo LDL-C de la EAS (1998), por un lado obtenidos hasta la semana 8.<sup>a</sup> y después tras cambiar a ROS 10 mg una rama de 4 de los 5 brazos durante 8 semanas más. Se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa a las 16 semanas de tratamiento a favor de los pacientes que cambiaron a ROS 10 mg frente a ATO 10 mg, SIM 20 mg y PRA 40 mg.

Llama la atención que gran parte de los estudios del programa Galaxy se llevan a cabo con dosis altas de la ROS (40 mg) que solamente están recomendadas en pacientes con hipercolesterolemia severa con alto riesgo cardiovascular.

## SEGURIDAD

En los ensayos clínicos, la ROS no ha mostrado diferencias cualitativas en relación al resto de medicamentos de su grupo<sup>7</sup>. Los trastornos adversos más comunes son mialgia, cefalea, mareos, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal y astenia (1-10%). Se ha observado proteinuria en menos del 1% de los pacientes tratados con dosis de hasta 20 mg, aunque con dosis de 40 mg la incidencia es del 3%. Igualmente, se han observado incrementos importantes en los valores de transaminasas y de creatin cinasa (por encima de tres veces los valores fisiológicos normales) de forma dependiente de la dosis empleada. Con las dosis inferiores, son infrecuentes. En raras ocasiones ha ocasionado mialgia, rabdomiolisis e insuficiencia renal secundaria a una mioglobinuria.

El tratamiento concomitante con antagonistas de la vitamina K (p. ej. warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos) puede dar lugar a incrementos del Índice Normalizado Internacional (INR). El uso concomitante con eritromicina disminuye la absorción de ROS debido posiblemente al incremento en la motilidad intestinal provocado por la eritromicina. No se espera ninguna interacción farmacocinética significativa con el fenofibrato, sin embargo, sí podría darse una interacción farmacodinámica. En cualquier caso, la dosis de 40 mg de ROS está contraindicada con el uso concomitante de fenofibrato<sup>1</sup>.

## LUGAR EN LA TERAPÉUTICA

A la vista de los resultados obtenidos en los múltiples estudios y después de varios años de experiencia de uso, la ROS 10 mg

ha demostrado una eficacia sensiblemente mayor a SIM y PRA en las dosis comercializadas y similar a ATO 20 mg (no hay datos frente a lovastatina ni fluvastatina), en la reducción de la fracción LDL. A pesar de ello, el efecto sobre la morbi-mortalidad a largo plazo aún no ha sido determinado. El perfil de seguridad es similar a los demás fármacos del grupo a las dosis de 10 y 20 mg.

Con todo ello, constituye una alternativa para alcanzar los objetivos terapéuticos fijados, cuando no se consiguen con otros fármacos con mayor experiencia de uso y más eficientes, sobre todo, frente a un aumento de las dosis, que suele acarrear mayor incidencia de efectos adversos. A pesar de su precio relativamente contenido, está muy por encima del precio de SIM y también de ATO, de acuerdo con la nuevos precios de referencia que entrarán en vigor a partir de marzo – junio de 2010<sup>8</sup>.

## CONCLUSIONES

1. La ROS en su dosis diaria definida de 10 mg alcanza los objetivos terapéuticos con mayor facilidad que SIM y PRA y al menos, de igual manera que ATO 20 mg
2. Supone una alternativa al aumento de dosis para aquellos pacientes que no alcanzan objetivos terapéuticos con otros fármacos.
3. Los nuevos precios previstos para 2010 del tratamiento con SIM o ATO, así como su mayor experiencia de uso, hacen recomendable que la ROS sea un tratamiento de segunda elección.

### Presentaciones.

CRESTOR® 28 comprimidos 5 mg – 10 mg – 20 mg, (18,90 € - 25,95 € - 38,92 €).

### Grupo terapéutico.

C10AA inhibidores de la HMG-CoA reductasa (modificadores de lípidos).

### Condiciones de dispensación.

Receta médica. Aportación normal (reducida únicamente para pacientes afectados de hipercolesterolemia familiar heterocigota).

## COSTE TRATAMIENTO/DÍA COMPARATIVO

### Principio Activo

|               |        |
|---------------|--------|
| Rosuvastatina | 0,93 € |
| Simvastatina  | 0,20 € |
| Lovastatina   | 0,32 € |
| Pravastatina  | 0,80 € |
| Fluvastatina  | 0,83 € |
| Atorvastatina | 1,14 € |

**Fuente: Nomenclátor Digitalis diciembre 2009. \*Se han valorado las presentaciones más próximas a la DDD (Rosuvastatina 10 mg, Simvastatina 40 mg, Lovastatina 40 mg, Pravastatina 20 mg, Fluvastatina 40 mg, Atorvastatina 20 mg).**

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Crestor®. Laboratorio AstraZeneca. Fecha de revisión 19 de diciembre de 2007.
2. Keating GM, Robinson DM, American Journal of Cardiovascular Drugs 8(2):127-146, 2008.
3. Jones PH et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial) Am J Cardiol 2003; 92:152-160.
4. Clearfield M, Kallend D, Palmer M et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 10 mg versus atorvastatin 20 mg: Results of the PULSAR study. Atherosclerosis Supplements 2005; 6(1):W16-P-014, 104.
5. Nissen S et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. JAMA 2006; 295 (13):1556-1565.
6. Schuster H et al. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring effective reductions in cholesterol using rosuvastatin therapy (MERCURY I) study. Am Heart J 2004; 147: 705-712.
7. J. Shepherd, D. Hunninghake, E. Stein, J. Kastelein, S. Harris, J. Pears, H. Hutchinson. Safety of rosuvastatin. The American Journal of Cardiology, Volume 94, Issue 7, Pages 882-888.
8. Orden SAS/3499/2009, de 23 de diciembre, por la que se determinan los nuevos conjuntos de medicamentos, sus precios de referencia, y se revisan los precios de referencia determinados y revisados por Orden SCO/3803/2008, de 23 de diciembre. BOE n.º 313 de 29 de diciembre de 2009.

### Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Fernández Agüero L, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Lara García-Escribano S, Sánchez Cruzado M, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

### Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Área de Salud de Puertollano, del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Hospital General de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Complejo Hospitalario de Toledo, Hospital Nacional Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071. Teléfono: 925/27.41.00 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2416

D.L.: GU-142-2000