

## ROSUVASTATINA

Nº3/2009

**Nuevo inhibidor de la Hidroxi-Metil Glutaril Coenzima A reductasa (estatina).**

### MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1</sup>

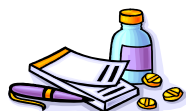
Rosuvastatina inhibe de forma competitiva y selectiva la HMG-CoA reductasa, enzima limitante que convierte la 3-hidroxi-3-metil glutaril Coenzima A en mevalonato, un precursor del colesterol. El principal lugar de acción de la rosuvastatina es el hígado.

También aumenta el número de receptores LDL hepáticos en la superficie celular, aumentando la absorción y el catabolismo de las LDL e inhibe la síntesis hepática de las VLDL, reduciendo así el número total de partículas VLDL y LDL.

### INDICACIONES<sup>1</sup>

**Hipercolesterolemia primaria** (tipo IIa incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigótica) o **dislipidemia mixta** (tipo IIb) como tratamiento complementario a la dieta cuando la respuesta obtenida con la dieta y otros tratamientos no farmacológicos (p.ej. ejercicio, pérdida de peso) no ha sido adecuada.

**Hipercolesterolemia familiar homocigótica** en tratamiento combinado con dieta y otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej. aféresis de las LDL) o si dichos tratamientos no son apropiados.



### POSOLOGÍA<sup>1</sup>

La dosis inicial recomendada es **5 ó 10 mg vía oral, una vez al día** tanto en pacientes que no hayan recibido estatinas como en pacientes que ya hayan sido tratados previamente con otra estatina. En la elección de la dosis de inicio deberá tenerse en cuenta el **nivel de colesterol del paciente** y el **posible riesgo cardiovascular**, así como el riesgo potencial de reacciones adversas. Si fuera necesario, tras 4 semanas puede **aumentarse la dosis hasta el siguiente nivel**. Debido al aumento de notificaciones de reacciones adversas con la dosis de 40 mg (dosis máxima) ésta sólo se administrará a pacientes con hipercolesterolemia severa con alto riesgo cardiovascular que no hayan alcanzado sus objetivos con la dosis de 20 mg y bajo supervisión de un especialista. En España no ha sido comercializada la dosis de 40 mg.

**Puede administrarse a cualquier hora del día, con o sin alimentos.**

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>

La concentración plasmática máxima de rosuvastatina se alcanza unas 5 horas después de su administración oral. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente un 20%. Es extensamente absorbida por el hígado y se une a proteínas plasmáticas cerca de un 90%. Se metaboliza de forma limitada (aproximadamente un 10%) y no es un buen sustrato del metabolismo mediado por el citocromo P450. Cerca de un 90% de la rosuvastatina se excreta inalterada en las heces y el resto se excreta en orina.

### EFICACIA

Entre los años 2001 y 2003 se publicaron un importante número de ensayos clínicos en los que se comparaba rosuvastatina con otras estatinas: simvastatina, pravastatina y atorvastatina<sup>2</sup>. En ellos se median exclusivamente los cambios que ocasionaba rosuvastatina, comparada con otras estatinas, en disminuir LDL y Triglicéridos y en aumentar HDL. Comparando dosis equipotentes, rosuvastatina produjo mayores variaciones en estos parámetros lipídicos que las otras estatinas también a distintas dosis. Ninguno de estos ensayos aportó datos sobre resultados a largo plazo de seguridad o de prevención de eventos cardiovasculares.

Los estudios más recientes son:

**ESTUDIO JUPITER<sup>3</sup>**. Ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo (n= 17.802) en el que se investigó el efecto de **20 mg diarios de rosuvastatina** o placebo sobre el riesgo de padecer eventos cardiovasculares mayores en pacientes de bajo riesgo de enfermedad cardiovascular (riesgo a 10 años <20%, usando la tabla de Framingham) y que tenían elevada la proteína C reactiva  $\geq 2$  mg/l, que, según la American Heart Association, es un marcador de riesgo de enfermedad cardiovascular<sup>4</sup>. Tras 1,9 años de seguimiento (el ensayo fue interrumpido anticipadamente) en el grupo de pacientes con rosuvastatina se redujeron en un 44%, respecto al grupo con placebo las variables principales: infarto de miocardio (IAM) no fatal, ictus no fatal, hospitalización por angina inestable, revascularización arterial o muerte por causas cardiovasculares (Número Necesario de Pacientes a Tratar (NNT)=82). En el caso de las variables secundarias: IAM, ictus o muerte por causas cardiovasculares, se redujeron en un 47% en el grupo de rosuvastatina: (NNT=120). La mortalidad por todas las causas se redujo de manera relativa en un 20% (NNT=182). Aunque las reducciones relativas de los eventos cardiovasculares fueron significativas, **las reducciones absolutas fueron pequeñas: 1,8% de reducción de eventos con rosuvastatina vs 0,9% con placebo y además, la finalización anticipada del estudio pudo haber exagerado los resultados.**

No hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto a efectos adversos musculares, hepáticos o diagnóstico de nuevos casos de cáncer, sí hubo un 25% de incremento del riesgo relativo de aparición de nuevos casos de diabetes (270 nuevos casos con rosuvastatina vs 216 con placebo).

Si se observan el beneficio y el daño en **términos absolutos** el resultado es que por cada **1.000 pacientes tratados con 20 mg diarios de rosuvastatina 8 evitarán padecer IAM, ictus o morir por causas cardiovasculares** pero **6 desarrollarán diabetes** que no hubieran desarrollado en caso de no ser tratados.

En un **estudio prospectivo del JUPITER<sup>5</sup>** en el que participaron 15.548 pacientes se observó que aquellos que estaban en tratamiento con rosuvastatina tuvieron un 65% de reducción relativa de eventos vasculares frente a placebo si alcanzaban al mismo tiempo niveles de LDL < 70 mg/dl y de proteína C reactiva < 2 mg/l (reducción absoluta: 0,23 eventos/persona/año con rosuvastatina y 0,54 con placebo) frente a un 33% de reducción relativa de eventos vasculares en aquellos pacientes que sólo alcanzaban esos niveles en uno o en ninguno de los dos parámetros (reducción absoluta: 0,52 eventos/persona/año con rosuvastatina vs 0,87 con placebo).

En otro **análisis del estudio JUPITER<sup>6</sup>** se observó que en el grupo de rosuvastatina 20 mg diarios hubo una reducción relativa del riesgo frente a placebo del 43% en la incidencia de tromboembolismo venoso (TEV) sintomático (reducción absoluta: 0,38 vs 0,67). Es preciso destacar que, debido al bajo riesgo de los pacientes de padecer TEV, el NNT es alto (NNT=342).

**ESTUDIO CORONA<sup>7</sup>**. Ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo (n=5.011, mayores de 60 años con isquemia clase II, III o IV de la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) y disfunción sistólica) en el que se investigó el efecto de **10 mg diarios de rosuvastatina** o placebo durante 32,8 meses sobre la muerte por causas cardiovasculares, IAM no fatal o ictus no fatal como variables primarias y como variables secundarias muerte por cualquier causa, eventos coronarios, muerte por causas cardiovasculares y número de hospitalizaciones. Durante el periodo del estudio, las LDL disminuyeron de manera relativa un 45% y la proteína C reactiva un 37,1% más en el grupo de rosuvastatina que en el de placebo. **No hubo diferencias estadísticamente significativas** en la incidencia de las variables primarias ni en el número de muertes, así como tampoco en los eventos coronarios o en las muertes por causas cardiovasculares. **Sí fue estadísticamente**

significativa la diferencia en el menor número de hospitalizaciones en el grupo de rosuvastatina.

**ESTUDIO GISSI-HF<sup>8</sup>**. Ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo (n=4.574, mayores de 18 años con insuficiencia cardiaca clase II a IV de la NYHA) en el que se investigó el efecto de 10 mg diarios de rosuvastatina o placebo durante un periodo de 3,9 años. Las variables primarias fueron el tiempo transcurrido hasta la muerte y el tiempo transcurrido hasta la muerte o la admisión en un centro hospitalario. El análisis fue por intención de tratar. Un 29% de los pacientes en el grupo de rosuvastatina murieron por cualquier causa y un 28% en el grupo placebo. Un 57% de los pacientes en el grupo de rosuvastatina y un 56% en el grupo placebo murieron o fueron ingresados en un hospital por causas cardiovasculares. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, es decir, rosuvastatina no afecta a los resultados clínicos en pacientes con insuficiencia cardiaca.

**ESTUDIO AURORA<sup>9</sup>**, ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo (n=2.776) en pacientes con enfermedad renal terminal y sometidos a diálisis se observó que en un periodo de 3,8 años rosuvastatina 10 mg diarios no tuvo efectos estadísticamente significativos sobre las variable primaria combinada de IAM no fatal, ictus no fatal o muerte por causas cardiovasculares comparado con placebo.

## SEGURIDAD

### Reacciones adversas<sup>1</sup>

Las reacciones adversas (RA) observadas con rosuvastatina han sido generalmente de carácter leve y transitorio. En ensayos clínicos controlados menos del 4% de los pacientes tratados abandonaron los estudios debido éstas.

Las RA consideradas frecuentes (>1/100, <1/10) son: cefalea, mareos, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal, mialgia y astenia. La incidencia de RA al medicamento tiende a ser dosis-dependiente. La frecuencia de notificaciones de rabdomiolisis, acontecimientos renales graves y acontecimientos hepáticos graves (aumento de las transaminasas hepáticas) es mayor con la dosis de 40 mg.

### Contraindicaciones y precauciones<sup>1</sup>

Se encuentra contraindicada en: niños, embarazo y lactancia; la dosis de 40 mg está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal moderada y pacientes con enfermedad hepática activa.

Se recomienda precaución en: pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, aunque no es necesario realizar ajuste de dosis, pacientes mayores de 70 años y aquellos con factores de predisposición a la miopatía, en este caso la dosis de inicio recomendada es de 5 mg.

### Interacciones<sup>1</sup>

La rosuvastatina no es ni un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas del citocromo P450.

Las interacciones clínicamente más relevantes son:

**Ciclosporina:** aumentan los niveles plasmáticos de rosuvastatina.

**Antagonistas de la vitamina K:** como ocurre con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el inicio del tratamiento o la escalada de la dosis en pacientes tratados con acenocumarol o warfarina puede dar lugar a incrementos del INR y la disminución de dosis o suspensión del tratamiento puede dar lugar a disminuciones del INR.

**Gemfibrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol:** gemfibrozilo, fenofibrato, otros fibratos y dosis hipolipemiantes de ácido nicotínico mayores o iguales a 1g/día, aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran de forma concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. La dosis de 40 mg de rosuvastatina está contraindicada con el uso concomitante con fibratos. Estos pacientes que están en tratamiento con estos medicamentos deberán iniciar también el tratamiento con una dosis de 5 mg.

**Ezetimiba:** no se puede descartar una interacción farmacodinámica, en términos de reacciones adversas, entre rosuvastatina y ezetimiba.

**Inhibidores de la proteasa:** el uso concomitante de los inhibidores de la proteasa puede aumentar de manera importante la exposición a la rosuvastatina. No se recomienda su uso concomitante.

## CONCLUSIONES

1. Rosuvastatina es la sexta estatina que se comercializa en España.
2. Estudios a corto plazo publicados entre los años 2001 y 2003 mostraron que rosuvastatina producía mayores reducciones de LDL y Triglicéridos y mayores aumentos de HDL que atorvastatina, simvastatina y pravastatina a dosis equipotentes. Estos estudios no ofrecían datos de disminución del riesgo cardiovascular ni de seguridad a largo plazo.
3. En estudios más recientes no ha habido diferencias estadísticamente significativas, siempre frente a placebo, en las variables evaluadas (excepto en el estudio JUPITER, aunque la diferencia absoluta es pequeña)
4. Este último estudio mostró que pacientes con bajo riesgo cardiovascular y elevada proteína C reactiva en tratamiento con rosuvastatina padecían menos eventos cardiovasculares que en el grupo placebo, aunque se produjo un incremento en la aparición de diabetes en el grupo de rosuvastatina.

PRESENTACIONES COMERCIALES	PVP* (€)
CRESTOR <sup>®</sup> 5 mg 28 comp	18,90
CRESTOR <sup>®</sup> 10 mg 28 comp	25,95
CRESTOR <sup>®</sup> 20 mg 28 comp	38,92

\*Precio Venta al Público. Receta médica. Financiado por el SNS.

### Comparación con otras alternativas disponibles:

PRINCIPIO ACTIVO	DDD* (mg)	Coste/DDD** (€)	Coste Tto*** (€)
Rosuvastatina	10	0,98	29,4
Simvastatina	30	0,22	6,6
Atorvastatina	10	0,67	20,1
Pravastatina	20	0,53	15,9

\* Dosis Diaria Definida. \*\* Coste a precio menor (simvastatina y pravastatina) o el de la EFG (atorvastatina). \*\*\* Coste de tratamiento mensual según la DDD.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de CRESTOR<sup>®</sup>. Ministerio de Sanidad y Consumo <http://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas>
2. New drug evaluation : rosuvastatin. NHS Northern and Yorkshire regional drug therapeutic centre 2003. Disponible en: [http://www.nyrtdc.nhs.uk/docs/nde/NDE\\_59\\_a.pdf](http://www.nyrtdc.nhs.uk/docs/nde/NDE_59_a.pdf)
3. Ridker P, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein (the JUPITER study). New Engl J Med 2008;359:2195-207.
4. Pearson T et al. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease Application to Clinical and Public Health Practice A Statement for Healthcare Professionals From the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation 2003;107:499-511.
5. Ridker et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: prospective study of the JUPITER trial. The Lancet 2009;373:1175-82.
6. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FAH, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. New Engl J Med 2009;360:1851-61.
7. Kjekshus J et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure (CORONA study). NEJM 2007; 357: 2248-61
8. GISSI-HF investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet 2008;372:1231-9.
9. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al, for the AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med 2009;360:1395-407.

## POTENCIAL TERAPÉUTICO



## NULA APORTACIÓN TERAPÉUTICA

♦ La información que se presenta es la disponible actualmente, siendo susceptible de futuras modificaciones en función de los avances científicos que se produzcan.

**Comité Editorial: SERVICIO CÁNTABRO DE SALUD**

ISSN: 1576-8287 Dep. Legal: SA 166-2000

<http://www.scsalud.es/publicaciones/> ó [Vindionet \(Farmacia/Boletines\)](http://www.vindionet.com)

**Autoras:** Ana Sangrador Rasero<sup>1</sup>, Silvia Casado Casuso<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup> Farmacéuticas Especialistas de Área de Atención Primaria. Gerencia Santander-Laredo.