

SIM EXPRESS

Información dirigida a los profesionales de la salud

Rosuvastatina

Agente cardiovascular, modificador de los lípidos. Antihiperlipidémico. Código ATC: C10AA07

Mecanismo de acción

La *rosuvastatina* es un inhibidor competitivo y selectivo de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Esta enzima limitante convierte la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A en mevalonato, un precursor del colesterol. El principal sitio de acción de la *rosuvastatina* es el hígado, órgano diana para la disminución de los niveles de colesterol.

Debido a la inhibición de la enzima, se produce una disminución del colesterol intracelular que desencadena un aumento de los receptores de las lipoproteínas de baja densidad (LDL, siglas en inglés), un incremento de la entrada de estas partículas en las células y, en consecuencia, una disminución de su concentración plasmática. También se inhibe la síntesis hepática de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL, siglas en inglés). Como resultado se reduce el número total de lipoproteínas VLDL-c y LDL-c.

La *rosuvastatina* también reduce los niveles de triglicéridos (TG) plasmáticos y aumenta las lipoproteínas de alta densidad (HDL, siglas en inglés).

La *rosuvastatina* difiere estructuralmente de otras estatinas porque contiene un grupo polisulfonamida polar que le confiere hidrofiliidad relativa; el fármaco es menos lipofílico que la mayoría de las otras estatinas.

Dosificación

Adultos

Tratamiento de las hiperlipidemias, incluyendo: hipercolesterolemia primaria (tipo IIa), dislipidemia mixta (tipo IIb), disbetalipoproteinemia primaria (tipo III), hipertrigliceridemia (tipo IV) y para reducir la progresión de la aterosclerosis.

Dosis inicial: 5 o 10 mg Vía Oral (VO)/una vez al día, dependiendo de las concentraciones plasmáticas de colesterol, factores de riesgo cardiovascular y factores de riesgo de efectos adversos.

Si fuera necesario, luego de 4 semanas puede aumentarse la dosis hasta el siguiente nivel de dosis. Solamente se considerará un ajuste final a la dosis máxima de 40 mg en pacientes con hipercolesterolemia severa con alto riesgo cardiovascular (especialmente pacientes con hipercolesterolemia familiar) que no alcancen sus objetivos de tratamiento con 20 mg, y en los que se llevará a cabo un seguimiento rutinario. Se recomienda iniciar la dosis de 40 mg bajo la supervisión de un especialista.

Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigota

Dosis inicial: 20 mg VO/una vez al día.

Dosis de mantenimiento: 5-40 mg VO/una vez al día.

Dosis máxima: 40 mg VO/una vez al día.

Prevención de enfermedades cardiovasculares
Dosis recomendada: 5-10 mg VO/una vez al día.

Niños

Su uso en población pediátrica sólo debe llevarse a cabo bajo la supervisión de especialistas. No se recomienda el uso en niños menores de 10 años.

Niños y adolescentes de 10 a 17 años

Hipercolesterolemia familiar homocigota
Dosis usual: 20 mg VO/una vez al día.

Hipercolesterolemia familiar heterocigota
Dosis usual: 5-20 mg VO/una vez al día. No se ha establecido la seguridad y eficacia de dosis mayores de 20 mg VO/una vez al día.

Las dosis deben ajustarse en intervalos de 4 semanas o más.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal
Pacientes con clearance de creatinina (ClCr) < 30 mL/min/1,73 m² que no estén en diálisis, la dosis inicial es de: 5 mg VO/una vez al día. La dosis máxima recomendada es de 10 mg VO/una vez al día.

Pacientes con insuficiencia hepática
Rosuvastatina está contraindicada en paciente con insuficiencia hepática activa.

Pacientes de edad avanzada
En personas mayores de 70 años se recomienda una dosis de inicio de 5 mg.

Pacientes de origen asiático
La dosis inicial debe reducirse a 5 mg VO/una vez al día.

Farmacocinética

Absorción: las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente 3-5 horas después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente un 20%. Se puede administrar **con o sin alimentos**.

Distribución: es selectivamente captada por el hígado. Se une a proteínas plasmáticas aproximadamente en un 88%, principalmente a la albúmina. El volumen de distribución es de aproximadamente 134 litros.

Metabolismo: se metaboliza en el hígado de forma limitada (aproximadamente un 10%). La principal isoenzima implicada es la CYP2C9.

El metabolito N-desmetilado tiene aproximadamente un 50% de actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa respecto a la *rosuvastatina*, mientras que el lactónico se considera clínicamente inactivo.

La *rosuvastatina* es sustrato de varias proteínas transportadoras: Polipéptido Transportador de Aniones Orgánicos¹ (OATP1B1, siglas en inglés), transportador de eflujo Proteína de Resistencia del Cáncer de Mama (BCRP, siglas en inglés).

¹ Posible sitio de interacciones medicamentosas.

Excreción: renal; 10 %. El 5% se excreta inalterado. Heces: 90% (aproximadamente), el 76,8% como fármaco inalterado. El transportador de membrana OATP1B1 está implicado en la eliminación hepática de la *rosuvastatina*.

Vida media de eliminación: es de aproximadamente 19 horas. No aumenta al incrementar la dosis.

La *rosuvastatina* NO es dializable.

Efectos adversos

Efectos endócrinos/metabólicos: diabetes mellitus (2,8%). Se notificó aparición de nuevos casos de diabetes mellitus (5,9%) en pacientes que recibieron tratamiento con estatinas (atorvastatina, rosuvastatina o simvastatina) durante un período de 8 años.

Se reportó incremento significativo de la HbA1c media en un 0,1% en comparación con el placebo, a dosis de 20 mg.

En estudios clínicos se notificó que la *rosuvastatina* aumentó significativamente el índices de resistencia a la insulina en un 25,4%, 32,3% y 44,8% y los niveles de insulina plasmática en 21,7%, 25,7% y 46,3%, a dosis de 10 mg/día, 20 mg/día o 40 mg/día, respectivamente.

Se reportaron casos de ginecomastia, durante el uso poscomercialización.

Efectos gastrointestinales: dolor abdominal (2,4%), constipación (2,1-4,7%), náuseas (hasta 6,3%). Se reportaron dos casos de pancreatitis aguda en mujeres ancianas luego de haber comenzado a administrarse 10-20 mg/día de *rosuvastatina*.

Efectos hematológicos: se notificó un caso de trombocitopenia durante la poscomercialización.

Efectos hepáticos: aumento en los niveles de transaminasa ALT/SGPT (2,2%), incremento de las enzimas hepáticas (1,1%). Se notificaron casos de hepatitis autoinmune, hepatitis, hepatotoxicidad, hiperbilirrubinemia, insuficiencia hepática, luego de haber recibido *rosuvastatina*.

Efectos inmunológicos: se han notificado reacciones de hipersensibilidad.

Efectos musculoesqueléticos: artralgia (3,8-10,1%), miopatía autoinmune asociada a estatinas (2-3/100.000 pacientes tratados con estatinas). Trastornos musculares (<1%).

Aumento de los niveles de creatin quinasa (2,6% en adultos y 3% en niños), mialgia (1,9-12,7%). Se notificaron casos de rbdomiolisis, ruptura de tendón, tendinitis, miastenia gravis luego de dos semanas de iniciado el tratamiento.

Efectos neurológicos: astenia (0,9-4,7%), mareos (4%), dolor de cabeza (3,1-8,5%). Se reportaron casos de disfagia y de deterioro cognitivo.

Efectos oftalmológicos: se notificaron casos de diplopía, trastornos de la visión, oftalmoplejía², ptosis palpebral³.

Efectos psiquiátricos: durante la etapa poscomercialización se ha reportado depresión, desórdenes del sueño.

Efectos renales: hematuria (2%), proteinuria (1,5%). Se han reportado casos de miopatía y rbdomiolisis con insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria.

Efectos reproductivos: se notificaron casos de disminución de los niveles de testosterona y riesgo de disfunción eréctil.

² Trastorno del sistema oculomotor que produce la incapacidad para mover voluntariamente el globo ocular.

³ Caída del párpado superior.

Embarazo

Rosuvastatina está **contraindicada** durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben emplear medidas anticonceptivas adecuadas durante el uso de *rosuvastatina*.

Debido a que el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo del feto, el riesgo potencial de la inhibición de la HMG-CoA reductasa sobrepasa las ventajas del tratamiento durante el embarazo.

El fármaco atraviesa la placenta y la evidencia ha demostrado anomalías fetales o riesgos cuando se usa durante el embarazo.

Lactancia

La *rosuvastatina* está **contraindicada** en mujeres en etapa de lactancia. La evidencia y/o el consenso de expertos han demostrado efectos perjudiciales para el lactante cuando la madre usa el medicamento durante la lactancia. Se debe prescribir una alternativa a este medicamento o se debe aconsejar a las pacientes que interrumpan la lactancia materna.

Precauciones

- Evitar el uso concomitante de gemfibrozil; se debe considerar otra alternativa terapéutica.
- En pacientes diabéticos monitorear los valores de HbA1c y glucemia, dado que podrían aumentarse por el uso de la *rosuvastatina*.
- En pacientes con insuficiencia hepática se recomienda el monitoreo de las transaminasas séricas y la discontinuación del tratamiento si fuera necesario. El riesgo de efectos hepatotóxicos es mayor en casos de consumo elevado de alcohol o antecedentes de enfermedad hepática crónica.
- Aumento del riesgo de pancreatitis en casos de: enfermedad relacionada al alcohol, cálculos biliares, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, hepatitis B y C, hipertrigliceridemia.
- Se ha reportado miopatías y rabdomiolisis con falla aguda renal secundaria a mioglobinuria con un incremento del riesgo a dosis altas (40 mg) y en personas mayores de 65 años, con hipotioridismo no controlado, insuficiencia renal; se debe discontinuar el uso si se sospecha.
- Puede provocar miopatía necrotizante inmuno-mediada; si se sospecha, discontinuar el tratamiento.
- En pacientes con esclerosis lateral amiotrófica, el uso de estatinas puede disminuir la funcionalidad del paciente.
- Aumento del riesgo de falla renal si se produce rabdomiolisis durante condiciones predisponentes de falla aguda renal tales como: sepsis, infección severa, hipotensión, deshidratación, trastornos electrolíticos o endócrinos, metabólicos severos, trauma, cirugía mayor, convulsiones no controladas; se debe retirar la terapia temporariamente.
- Si se han notificado casos de proteinuria y hematuria persistente inexplicable (más frecuentemente con dosis de 40 mg), se debe considerar la reducción de dosis.
- Considerar la reducción de dosis en:
 - Personas con descendencia asiática, uso concomitante de ciclosporina, atazanavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, simeprevir.

Contraindicaciones

- Pacientes con hipersensibilidad a la *rosuvastatina* o a alguno de los excipientes.
- Pacientes con enfermedad hepática activa, incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas que superen tres veces el límite superior normal.
- Pacientes con miopatía.

- Durante el embarazo y lactancia. En mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados.
- La dosis de 40 mg está contraindicada en pacientes con factores de predisposición a la miopatía/rabdomiolisis. Dichos factores incluyen: insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <60 ml/min), hipotiroidismo no controlado, antecedentes personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias, toxicidad muscular previa con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato, alcoholismo, situaciones en las que puedan darse aumentos de los niveles plasmáticos del fármaco, pacientes de origen asiático, uso concomitante de fibratos.

Indicaciones Terapéuticas

Usos aprobados por la ANMAT

- Adultos

Hiperlipidemia y dislipidemia mixta

Como terapia adyuvante a la dieta para reducir el colesterol total, LDL-c, ApoB, colesterol-no HDL y triglicéridos elevados y para incrementar el colesterol-HDL en pacientes adultos.

Hipertrigliceridemia

Como terapia adyuvante a la dieta para el tratamiento de pacientes adultos.

Disbetalipoproteinemia primaria (hiperlipoproteinemia tipo III)

Como adyuvante de la dieta para el tratamiento de pacientes adultos.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

Como terapia adyuvante a otros tratamientos para la reducción de los lípidos (por ej. aféresis de LDL) o solo si dichos tratamientos no están disponibles para reducir el LDL-c, colesterol total y ApoB en pacientes adultos.

Retraso de la progresión de la aterosclerosis

Como tratamiento adyuvante a la dieta para retrasar la progresión de la aterosclerosis en pacientes adultos como parte de una estrategia de tratamiento para reducir el colesterol total y LDL-c a niveles objetivo.

Prevención primaria de eventos cardiovasculares

En individuos sin evidencia clínica de enfermedad coronaria pero con riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular basado en la edad, (≥ 50 años en hombres y ≥ 60 años en mujeres), Proteína C reactiva ultrasensible ≥ 2 mg/l, y la presencia de por lo menos un factor de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial, HDL-C bajo, tabaquismo, o antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, *rosuvastatina* está indicada para reducir el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, angina inestable y revascularización miocárdica.

- Niños

No se recomienda administrar *rosuvastatina* a niños menores de 10 años.

Hipercolesterolemia familiar heterocigota (HeFH)

Como complemento de la dieta para reducir el colesterol total, LDL-c y los niveles de ApoB en adolescentes de sexo masculino y femenino (que se encuentran por lo menos un año después de la menarca), si después de un ensayo adecuado con dieta, los siguientes resultados están presentes: LDL-c > 190 mg/dL o > 160 mg/dL con antecedentes familiares

positivos de enfermedad cardiovascular prematura o dos o más de otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.

Usos aprobados por la FDA

Prevención primaria de eventos cardiovasculares

Para la reducción del riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y procedimientos de revascularización arterial en pacientes adultos sin cardiopatía coronaria clínicamente evidente, pero con múltiples factores de riesgo incluyendo: hombres mayores de 50 años, mujeres mayores de 60 años; Proteína C-reactiva \geq de 2 mg/L; presencia de al menos un factor de riesgo adicional como hipertensión arterial, HDL-c bajo, tabaquismo o antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura.

Hipercolesterolemia familiar homocigota

Para el tratamiento de adultos, y niños y adolescentes de 7-17 años como fármaco complementario a otros tratamientos hipolipemiantes, como monoterapia sólo si no están disponibles otros fármacos para reducir el LDL-c, el colesterol total, el colesterol no LDL y la ApoB.

Hiperlipoproteinemia familiar tipo III

Como complemento de la dieta para el tratamiento de pacientes adultos.

Aterosclerosis generalizada

Como tratamiento complementario a la dieta, para retardar la progresión de la aterosclerosis en pacientes adultos, como parte de una estrategia de tratamiento para reducir el colesterol total y el LDL-c.

Hiperlipidemia primaria o mixta

Como complemento de la dieta para la reducción del colesterol total elevado, LDL-c, ApoB, triglicéridos y colesterol no LDL, y para aumentar el HDL-c en pacientes adultos.

Como complemento de la dieta para la reducción del colesterol total elevado, LDL-c, ApoB, en niños y adolescentes de 8-17 años con hipercolesterolemia familiar heterocigota si los siguientes hallazgos están presentes después de realizar una dieta adecuada: LDL-c mayor a 190 mg / dL o LDL-c mayor de 160 mg / dL con antecedentes familiares positivos de enfermedad cardiovascular (ECV) prematura o 2 o más factores de riesgo de ECV.

Hipertrigliceridemia

Como terapia adyuvante de la dieta para el tratamiento de pacientes adultos.

Más información

Una de las clasificaciones de las dislipemias es la de Fredrickson (1963) modificada por la Organización Mundial de la Salud (1970), también llamada fenotípica. Dicha clasificación tiene en cuenta la lipoproteína y el lípido aumentado (Tabla N° 1). Resulta útil porque permite ordenar las hiperlipemias, aunque presenta importantes limitaciones como su incapacidad para diferenciar el origen y el mecanismo responsable de la alteración lipídica.

Tabla N° 1. Dislipemias Clasificación según Fredrickson – Organización Mundial de la Salud (1970)

Fenotipo	Triglicéridos	Colesterol Total	Lipoproteínas aumentadas	Aterogénesis
I	↑↑↑↑	Normal o ↑	Quilomicrones	Ninguna observada
IIa	Normal	↑↑↑	LDL	+++
IIb	↑	↑↑↑	VLDL y LDL	+++
III	↑↑	↑↑	β-VLDL (↑ IDL)	+++
IV	↑↑↑	Normal o ↑	VLDL	++
V	↑↑↑↑	↑	Quilomicrones y VLDL	+

Fuente: Fundación para el Estudio, la Prevención y el Tratamiento de la Enfermedad Vascular Aterosclerótica (FEPREVA). 6° Curso de Capacitación de Posgrado a Distancia Síndrome Metabólico y Riesgo Vascular Setiembre 2011-Setiembre 2012 - Fisiopatología y diagnóstico bioquímico de las dislipemias.

Todas las estatinas tienen la misma capacidad para reducir la concentración plasmática de LDL-c cuando se emplean a dosis consideradas equipotentes.

No obstante, en función de las reducciones de LDL-c esperadas, a distintas dosis y a las dosis máximas toleradas, se clasifican en estatinas de alta, moderada y baja intensidad.

Estatinas. Eficacia relativa para reducir el LDL colesterol

Intensidad de la terapia con estatinas	Disminución LDL colesterol (%)	Atorvastatina (mg)	Fluvastatina (mg)	Rosuvastatina (mg)	Simvastatina (mg)
Baja intensidad	30	-	40	-	10
Moderada intensidad	38	10	80	-	20
	41	20	-	5	40
Alta intensidad	47	40	-	10	80 ¹
	55	80	-	20	-
	63	-	-	40	-

Referencias: 1- La FDA no recomienda iniciar el tratamiento con esta dosis. Solo los pacientes que la han recibido por más de 12 meses sin evidencia de miotoxicidad, pueden seguir recibiendo.

Bibliografía

- ANMAT. Vademécum Nacional de Medicamentos. [Fecha última consulta: 03/07/17]
- Hospital J. B. Iturraspe. Subcomité De Farmacovigilancia. Ministerio de Salud. Provincia de Santa Fe. Protocolo de uso para rosuvastatina. Abril 2017.
- Quesada Vargas O. Nuevas guías para el tratamiento de la hipercolesterolemia en los adultos para reducir el riesgo cardiovascular aterosclerótico. Parte I. Actualización Médica Periódica. N° 153. Febrero 2014. Disponible en: http://www.anidiab.com/es/doc/nuevas_guias_en_dislipidemias.pdf
- Micromedex Inc-2107

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ROSUVASTATINA

¿Para qué se usa?

Este medicamento se usa para disminuir el colesterol “malo” (LDL colesterol) y triglicéridos y para aumentar el colesterol “bueno” (HDL colesterol) en la sangre.

Se utiliza junto con la dieta, pérdida de peso y actividad física para reducir el riesgo de enfermedades cardio-cerebrovasculares (angina de pecho, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular).

¿Cómo se debe tomar?

Tome este medicamento a la misma hora cada día (en cualquier momento del día) con un vaso de agua, con o sin alimento.

¿Qué hacer si se olvida de tomar una dosis?

Tome la dosis tan pronto como lo recuerde pero si falta menos de 12 horas para su próxima dosis, omita la dosis olvidada y tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome dos dosis de este medicamento dentro de las 12 horas. Luego continúe tomándola regularmente.

¿Cómo se debe conservar este medicamento?

Mantenga este medicamento en su envase original y fuera del alcance de los niños. Almacénelo a temperatura ambiente, lejos del calor, la humedad y la luz directa (no en el baño ni en la cocina).

Consulte a su médico y/o farmacéutico si presenta...

Dolor muscular, fiebre, dolor de pecho, coloración amarillenta de la piel y los ojos, orina de color oscuro, dolor en la parte superior derecha del abdomen, náuseas, cansancio extremo, sangrado o moretones inusuales, pérdida de apetito, sarpullido, urticaria, dificultad para respirar o tragar.

¿Qué otra información necesita saber?

El uso de este medicamento debe realizarse conjuntamente con actividad física diaria (por ejemplo, caminatas de 30 a 60 minutos a ritmo moderado) y medidas de carácter dietético (dieta rica en pescado, vitaminas C y E; pobre en colesterol y grasas saturadas; mínimo consumo de sal).

Es conveniente que suprima o reduzca el consumo de tabaco y alcohol y controle su peso corporal.

Interacciones

Existen algunos medicamentos que pueden modificar el efecto de la rosuvastatina. Comuníquelo a su médico y/o farmacéutico qué medicamentos, hierbas medicinales o suplementos dietarios está utilizando.

Controles de laboratorio

Su médico le solicitará pruebas de laboratorio con regularidad para conocer los efectos de este medicamento.

Antes de realizarse alguna prueba de laboratorio, informe al bioquímico que está tomando este medicamento.

Contraindicaciones

Este medicamento no debe utilizarlo si ha tenido una reacción alérgica a la rosuvastatina, si tiene enfermedad hepática activa o si está embarazada o amamantando.

En edad fértil de la mujer, es conveniente tomar medidas anticonceptivas eficaces mientras dure el tratamiento.

Precauciones

Dígale a su médico y/o farmacéutico si usted tiene enfermedad renal, antecedentes de enfermedad hepática, dolor o debilidad muscular, diabetes, problemas de tiroides, o si ha tenido recientemente un accidente cerebrovascular.

Si usted tiene una cirugía, dígame a su médico u odontólogo que usted usa este medicamento.

No interrumpa el tratamiento sin el consentimiento de su médico, debido a que es posible que los niveles de colesterol vuelvan a los iniciales.

No modifique las dosis que le han prescrito y cumpla las recomendaciones dietéticas.