

Jorge Luis Fernández López

Farmacocinética y la farmacodinamia de la rosuvastatina

Introducción

El exceso de colesterol en el torrente sanguíneo ha sido una de las principales causas de la arterioesclerosis. Como consecuencia, se ha buscado reducir los niveles del mismo. Uno de los mecanismos que se han utilizado de forma continua son las estatinas. Básicamente, para que suceda la síntesis de colesterol ocurre lo siguiente:

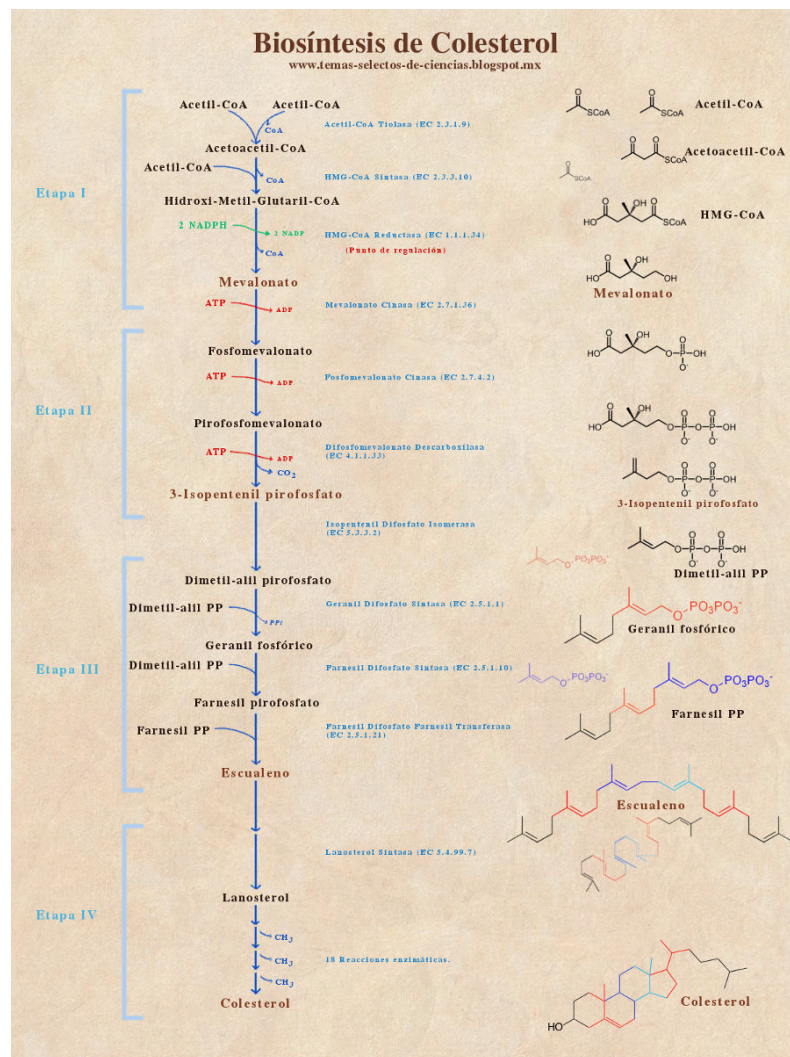


Imagen 1.- Biosíntesis de colesterol (7).

En la etapa 1, podemos observar qué, gracias a otras rutas metabólicas, al obtener Acetil-CoA esta puede tomar el camino de la síntesis de colesterol. Esta Acetil-CoA, gracias a la enzima Acetil-CoA tioasa, se convierte en Acetoacetyl-CoA. De ahí, por

medio de otra enzima llamada β -Hydroxy- β -methylglutaryl-CoA sintasa (HMG-CoA sintasa) convierte la acetoacetil-CoA en Hydroxi-Metil-Glutaril-CoA. Después, siendo uno de los pasos más importantes en la biosíntesis de colesterol, ya que la siguiente enzima resulta ser una enzima paso-limitante, es que la HMG-CoA, gracias a la HMG-CoA reductasa, pasa a ser Mevalonato. Esto debido a que esta enzima reduce la molécula de HMG-CoA quitando el SCoA y agregando una molécula de H al doble enlace de Oxígeno. Aparte, esta reacción utiliza dos moléculas de energía NADPH Y dos NADP. Posteriormente, una vez que se obtiene el mevalonato, es que se inician las otras tres etapas de la biosíntesis de colesterol (tal y como se observa en la imagen). Como se menciona anteriormente, siendo la HMG-CoA reductasa una enzima paso limitante, ese resulta ser el principal objetivo de las estatinas. El caso de la rosuvastatina no resulta muy distinto a la de las demás.

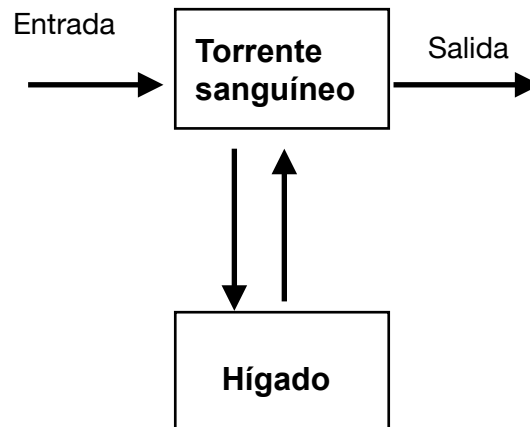
Sin embargo, han habido estudios en los que se han demostrado que la rosuvastatina es la estatina que tiene mayor eficacia en la reducción del colesterol y prevención de la formación de placa arteriosclerótica en las arterias. Uno de esos estudios se llama: THE ASTERIOD TRIAL: CORONARY PLAQUE REGRESSION WITH HIGH DOSE STATIN DOSE. En este estudio, llevado a cabo con 349 pacientes sometidos a una dosis diaria de 40mg de rosuvastatina, se observó una reducción de más del 50 % por ciento del colesterol LDL. Como consecuencia, se observó por medio ultrasonidos intravasculares una reducción de la placa que puede generar infartos. Otro artículo, publicado en la revista de sanidad española titulado: Tratamiento farmacológico de la dislipidemia en pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular, definen a la rosuvastatina como una estatina de alta intensidad ya que presenta reducciones del LDL del 50% al 60%. Aparte, cuando se combina con otro medicamento llamado ezetimiba, el cual inhibe la absorción de colesterol en el intestino, el tratamiento pasa a ser de muy alta intensidad.

Por lo tanto, el principal objetivo de este trabajo es abordar la farmacocinética y la farmacodinamia de la rosuvastatina y tratar de entender porque es considerada en la actualidad como la mejor estatina en el mercado debido a resultados prometedores como los ya mencionados en el párrafo anterior.

Desarrollo

Farmacocinética

El modelo de compartimiento básico que ocurre con la rosuvastatina es el siguiente:



El tiempo de vida medio que estipula la farmacéutica aztrazeneca para la rosuvastatina es de aproximadamente 19 hrs. Basándonos en este dato, proporcionado por la farmacéutica, podemos calcular la constante de eliminación del fármaco de la siguiente manera:

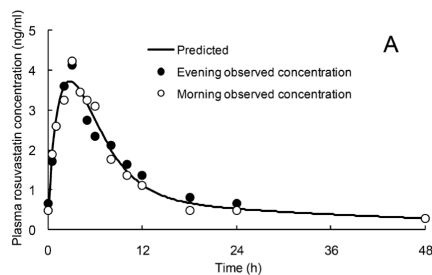
$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{\mu}$$

$$\mu = \frac{\ln 2}{t_{1/2}} = \frac{\ln 2}{19} = 0.03648 \quad \text{Faltan unidades}$$

Teniendo nuestra constante de eliminación del fármaco, se puede obtener un modelo del cambio de concentración como el siguiente:

$$\frac{dC(x)}{dt} = \alpha - \mu x = \alpha - 0.03648x \quad \text{Esta ecuación corresponde a un modelo de un compartimento no a uno de 2 compartimentos como el que dibujaste}$$

Resolviendo ecuaciones similares a la anterior, se han obtenido los siguientes resultados de las concentraciones plasmáticas de la rosuvastatina:



Ésta es una curva típica de un modelo de 2 compartimentos y no corresponde a la ecuación anterior

Gráfica reportada en el artículo de Ahoyama, Takahiko et al donde comparan la concentración de rosuvastatina obtenida de manera teórica con la obtenida de manera experimental (3).

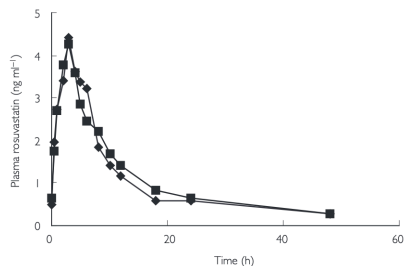


Figure 2 Geometric mean plasma rosuvastatin concentration-time profiles on day 14 after morning (◆) and evening (■) administration of rosuvastatin.

Gráfica reportada en el artículo de Martin.D Paul et al donde se puede observar la concentración de rosuvastatina en la mañana y en la tarde (5).

Estas gráficas, muestran la concentración plasmática cuando la persona ingiere una dosis de 10 mg. Sin embargo, pueden continuar creciendo conforme la persona ingiera una mayor cantidad de dosis del mismo.

Farmacodinamia

La estructura química de las estatinas y de HMG-CoA va a estar dada de la siguiente manera:

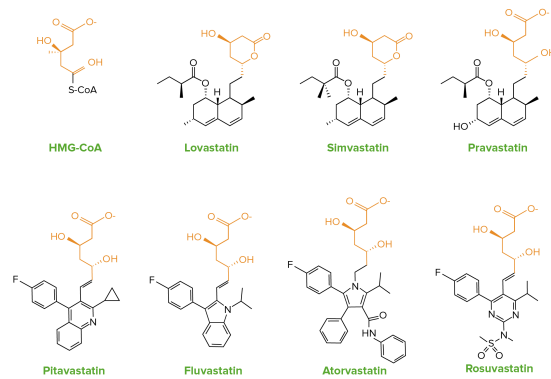


Imagen 2.- (1)

Como se puede observar en la imagen 2.-, la parte resaltada en naranja es la parte que lee el receptor HMG-CoA reductasa y por lo tanto, lo que hacen las estatinas es competir contra el ligando de la HMG-CoA y poderse unir al sitio de unión e impedir la síntesis de mevalonato. Algo a destacar de la imagen, es que la rosuvastatina (a diferencia de las otras estatinas), cuenta en su estructura química con un Azufre mostrando una mayor compatibilidad con el sitio de unión.

El efecto que tiene la rosuvastatina sobre la reducción del colesterol es completamente lineal. Ya que, conforme se va aumentando la dosis, el porcentaje de disminución de colesterol va a ser mayor. Aparte, como consecuencia, debido a la alta afinidad que tiene la rosuvastatina al receptor (HMG-CoA reductasa), es que el porcentaje de disminución de colesterol va a ser mayor y a una menor dosis a diferencia de las otras estatinas tal y como se observa en la siguiente gráfica:

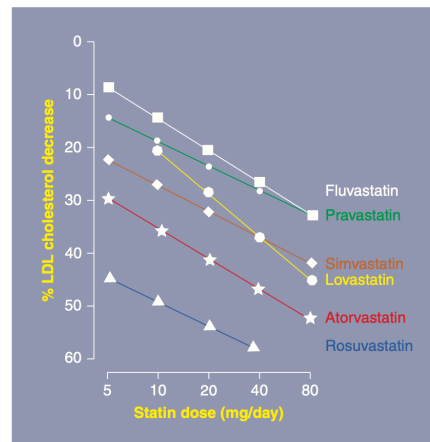


Figure 2. Percentage changes from baseline in low-density lipoprotein (LDL) cholesterol across dose ranges of atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin and simvastatin.
Data from [39,82-84,87,88,90,127].

Imagen 3.- La rosuvastatina es la línea azul con triángulos (8).

Conclusión

En varios estudios, se ha demostrado que la rosuvastatina ha sido la mejor estatina creada hasta ahora. La experiencia con ella puede ayudar a hacer una mejor estatina para el futuro e inclusive con menos efectos secundarios ya que en algunas ocasiones la rosuvastatina puede generar algunos ; como lo es el dolor y/o debilidad muscular, confusión, falta de memoria, etc. En mi caso , al padecer una dislipidemia hereditaria, tengo que consumir la dosis máxima de rosuvastatina (40 mg), para que el porcentaje de disminución de colesterol sea mayor; debido a que mis niveles de colesterol pueden llegar a ser más del doble de lo recomendado por los médicos. Como consecuencia, y debido al uso prolongado de este medicamento a una dosis muy alta, si he llegado a padecer algunos de los efectos secundarios ya mencionados.

Referencias

- (1) *Lecturio*. (s.f.). Obtenido de <https://www.lecturio.com/es/concepts/estatinas/>
- (2) Chhatrwalla, A. K. (2006). THE ASTEROID TRIAL: CORONARY PLAQUE REGRESSION WITH HIGH DOSE STATIN THERAPY. *FUTURE MEDICINE* , 651-654.
- (3) AOYAMA, T. (2010). Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling and Simulation of Rosuvastatin Using an Extension of the Indirect Response Model by Incorporating a Circadian Rhythm. *Biol. Pharm. Bull.*, 1082-1087.
- (4) Fuster, V. P. (2016). Tratamiento Farmacológico de la dislipemia en pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular. *Revista Española Sanidad Penit*, 95-109.
- (5) Martin, P. D. (2002). Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of a new HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, after morning or evening administration in healthy volunteers. *Biol. Pharm. Bull.*, 472-477.
- (6) Nelson, D. L. (2008). *Lehninger Principles of biochemistry* . Nueva York: H. FREEMAN AND COMPANY New York.
- (7) *Temas selectos de Ciencias* . (s.f.). Obtenido de <https://temas-selectos-de-ciencias.blogspot.com/p/biosintesis-colesterol.html>
- (8) Soran, H., & Durrington, P. (2008). Rosuvastatin: efficacy, safety and clinical effectiveness. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 9(12), 2145–2160.
doi:10.1517/14656566.9.12.2145
(Lecturio, s.f.)