

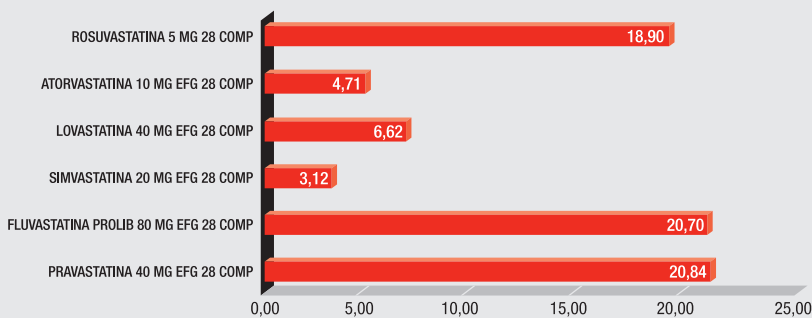
04/2011

Rosuvastatina[▲] (Crestor[®])

La enésima estatina, cara, muy potente y de dudosa seguridad

[-]	0	1	2	3	4	[+]
	INFORMACIÓN INSUFICIENTE	NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO	SÓLO APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS	MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA	IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA	

Coste mensual estatinas (€)



- La rosuvastatina es la séptima estatina comercializada en España.
- Su capacidad para reducir el colesterol es similar a la de otras estatinas a dosis equipotenciales.
- No ha demostrado ninguna ventaja frente a otras estatinas en variables de morbilidad.
- Su seguridad ha sido controvertida desde su comercialización y el uso de la dosis de 40 mg debe ser muy restringido.
- Es notablemente más cara que la simvastatina y atorvastatina.

Indicaciones terapéuticas¹

Hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta como tratamiento complementario a la dieta cuando la respuesta obtenida con la dieta y otros tratamientos no farmacológicos 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.

Prevención de eventos cardiovasculares mayores en pacientes considerados de alto riesgo de sufrir un primer evento cardiovascular, como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo.

Mecanismo de acción y farmacocinética¹

La rosuvastatina es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG-CoA reductasa. La biodisponibilidad de rosuvastatina es de un 20% aproximadamente. El aclaramiento es renal en un 28% y hepático en un 72%. La semivida de eliminación es de unas 19h y se elimina principalmente en las heces.

La simvastatina sigue siendo de elección, por evidencias y precio



Posología y forma de administración¹

La dosis inicial recomendada es 5 ó 10 mg vía oral, una vez al día. En la elección de la dosis de inicio deberá tenerse en cuenta el nivel de colesterol del paciente, el riesgo cardiovascular calculado y la posibilidad de reacciones adversas. La rosuvastatina puede administrarse a cualquier hora del día, con o sin alimentos. La dosis máxima autorizada es de 40 mg/d.

Eficacia clínica

No existen ensayos que hayan valorado variables de morbilidad en prevención primaria o secundaria de la enfermedad cardiovascular en pacientes hipercolesterolémicos frente a otras estatinas ni frente a placebo. Los únicos datos comparativos son de descenso de cifras de colesterol, especialmente c-LDL, en ensayos de titulación de dosis. Estos fueron similares a dosis equipotentes (5 y 10 mg de rosuvastatina frente a 10 y 20 de atorvastatina, respectivamente).

Estudio JUPITER²

Se aleatorizaron 17.802 pacientes sanos, normocolesterolémicos (c-LDL <130 mg/dl), pero con niveles de proteína C-reactiva de alta sensibilidad (PCRas) > 2.0 mg/l a recibir rosuvastatina 20 mg/d o placebo. La variable principal era una combinación de infarto de miocardio (IAM), ictus, revascularización arterial, hospitalización por angina inestable y muerte por causas cardiovasculares. Esta variable obtuvo un resultado significativo

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Cataluña, País Vasco, Aragón y Navarra. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones en función de los avances científicos que se produzcan. Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

pero de relevancia clínica cuestionable (disminución del 0,59% por cada año en riesgo absoluto, NNT = 82 pacientes durante 1,9 años). Por el contrario, la incidencia de diabetes fue del 3% en el grupo de la rosuvastatina y del 2,4% en el grupo placebo ($p=0,01$), NNH = 165. Además de los posibles sesgos del ensayo (interrupción prematura con menos casos de los previstos en el protocolo), el valor de la PCRas como marcador de riesgo cardiovascular ha sido muy cuestionado³.

La indicación de “prevención de los episodios cardiovasculares graves en pacientes en los que se ha estimado un elevado riesgo de sufrir un primer evento cardiovascular” se ha basado en los resultados de un análisis de subgrupos *post-hoc*. En este análisis, el uso de rosuvastatina se asoció a una reducción del 50% en la variable IAM, ictus o muerte de origen cardiovascular, en los participantes con un riesgo basal >20% según las tablas de Framingham [HR = 0,50 (0,27-0,93)] y del 43% para un riesgo >5% medido con las tablas SCORE [HR = 0,57 (0,43-0,78)]. En estos subgrupos se observó una reducción substancial del c-LDL y la PCRas consistente con los resultados del estudio principal⁴.

Estudio CORONA⁵

Este estudio pretendía evaluar la terapia con rosuvastatina en pacientes con insuficiencia cardíaca de origen isquémico. La variable principal fue la combinación de muerte cardiovascular, IAM no fatal e ictus no fatal. A pesar de la importante reducción de c-LDL (45% $p<0,001$) y de PCRas (37% $p<0,001$) no hubo diferencias significativas en la variable principal [HR=0,92 (0,83-1,02)] ni en ninguno de sus componentes por separado. Estos datos fueron confirmados por el estudio GISSI-HF⁶.

Seguridad Efectos adversos

Frecuentes (1-10%): cefalea, mareos, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal, mialgia, astenia, diabetes (el tratamiento con rosuvastatina se ha relacionado con un aumento del riesgo de desarrollar diabetes en pacientes con glucemia en ayunas entre 100 y 124 mg/dl).

Raros (0,01-0,1%): pancreatitis, prurito, rash y urticaria, miopatía y rhabdomiolisis, reacciones de hipersensibilidad incluyen edema angioedema.

Se ha observado un incremento dosis-dependiente de las transaminasas en un re-

ducido número de pacientes tratados con rosuvastatina. La incidencia de reacciones adversas al medicamento tiende a ser dependiente de la dosis.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la rosuvastatina o a alguno de los excipientes, enfermedad hepática activa, insuficiencia renal grave (Cr Cl < 30 ml/min), miopatía, tratamiento concomitante con ciclosporina. La dosis de 40 mg está además contraindicada en pacientes con factores de predisposición a la miopatía/rhabdomiolisis.

Precauciones especiales de empleo

Debe considerarse realizar una evaluación de la función renal durante el seguimiento de pacientes que están siendo tratados con dosis de 40 mg. Debe usarse con precaución en pacientes que ingieran cantidades excesivas de alcohol y/o presenten historial de enfermedad hepática. Hay que realizar pruebas hepáticas antes del inicio del tratamiento y tres meses después del mismo. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal, suspender el tratamiento o reducir la dosis.

Interacciones

Se han observado interacciones significativas con ciclosporina, antagonistas de la vitamina K (dando lugar a incrementos del INR), gemfibrozilo y otros fibratos así como la niacina, ezetimiba, inhibidores de la proteasa, antiácidos (dar al menos 2 horas después de la rosuvastatina), eritromicina, anticonceptivos orales y THS.

Situaciones especiales

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En pacientes con insuficiencia renal moderada (Cr Cl <60 ml/min) la dosis de inicio recomendada es de 5 mg y la de 40 mg está contraindicada. En pacientes con insuficiencia renal grave el uso de rosuvastatina está contraindicado a cualquier dosis. En insuficiencia hepática no se precisa ajuste de dosis en pacientes con puntuación Child-Pugh de 7 o menos. En pacientes asiáticos la dosis de inicio recomendada es de 5 mg y la dosis de 40 mg está contraindicada. No es necesario ajuste de dosis en ancianos aunque, en pacientes de >70 años, se recomienda una dosis de 5 mg. La rosuvastatina está contraindicada en el embarazo y la lactancia. No se recomienda en niños menores de 10 años de edad.

Lugar en la terapéutica

La rosuvastatina es la séptima estatina comercializada en España (incluida la ya retirada cerivastatina). Tiene una gran potencia para bajar el colesterol total, especialmente las fracciones c-LDL y colesterol-no HDL. Sin embargo, esta potencia ha generado muchas dudas sobre su seguridad, especialmente en la dosis de 40 mg^{7,8,9}.

No existen ensayos en los que se compare con otras estatinas en variables de relevancia clínica. El mayor beneficio clínico del tratamiento con estatinas se produce con su uso a dosis estándar en pacientes en prevención secundaria, con altos niveles de colesterol total o de c-LDL y bajos de c-HDL. Las estatinas que tienen ensayos clínicos en prevención de la enfermedad cardiovascular en pacientes hipercolesterolémicos han demostrado ser equivalentes a la hora de reducir la morbimortalidad coronaria¹⁰ y la más eficiente actualmente es simvastatina^{11,12}.

La indicación de prevención primaria en pacientes normocolesterolémicos de alto riesgo obtenida en base a una dosis de rosuvastatina elevada (20 mg/d) se ha conseguido con un estudio *post hoc* de un ensayo que plantea muchas dudas respecto a sus datos y al sesgo de su interrupción prematura. Debido a la ausencia de ensayos clínicos en pacientes hipercolesterolémicos, tanto en prevención primaria como secundaria, y a la ausencia de datos comparativos frente a otras estatinas en variables sólidas, la rosuvastatina no aporta nada al arsenal terapéutico.

Los nuevos medicamentos en enfermedades crónicas deberían demostrar mejoras significativas frente al comparador de referencia en variables de morbimortalidad y/o mejora de la calidad de vida, y no es el caso. La rosuvastatina tiene, por tanto, un lugar muy limitado en la terapia actual teniendo en cuenta la amplia oferta, experiencia y precio de otras estatinas.

Presentaciones

Crestor® (AstraZeneca) 5 mg 28 comprimidos 18,90 €, 10 mg 28 comprimidos 25,95 €, 20 mg 28 comprimidos 38,92 €

Bibliografía

Puede consultarse en el informe completo sobre la rosuvastatina disponible en: <http://www.bit.navarra.es>

INFORMACIÓN:

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas Plaza de la Paz s/n, 4ª planta - 31002 Pamplona T 848429047 F 848429010

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS:

Iñaki Abad, M^a José Ariz, Ana Azparren, Juan Erviti, Javier Garjón, Javier Gorricho, Antonio López, Rodolfo Montoya, Mikel Moreno, Lourdes Muruzábal