



Informe de evaluación completo:
www.osanet.euskadi.net/cevime/es



Principio activo:

ROSUVASTATINA

No sabemos si disminuye la morbimortalidad en pacientes con colesterol alto

Nombre comercial y presentaciones:

▲ CRESTOR® (Astra Zeneca)

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

Excipientes de declaración obligatoria:

Lactosa
Condiciones de dispensación: Receta médica
Fecha de evaluación: Febrero 2010
Fecha de comercialización: Septiembre 2009
Procedimiento de autorización: Reconocimiento mutuo (Países Bajos)

Calificación: **NO SUPONE UN AVANCE TERAPEUTICO**

La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizada.

La rosuvastatina es la séptima estatina comercializada en España (incluida la ya retirada cerivastatina). Tiene una gran potencia para bajar los niveles de colesterol. No se dispone de datos de morbimortalidad frente a otras estatinas. Frente a placebo y en prevención primaria, en un subgrupo parece que podría disminuir morbimortalidad. Sin embargo habría que diseñar un estudio para ver si esa hipótesis se cumple. En pacientes con insuficiencia cardiaca de origen isquémico o de otra causa no ha demostrado diferencias en morbimortalidad frente a placebo.

Las reacciones adversas observadas con la rosuvastatina son generalmente similares al resto de estatinas. Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas al medicamento tiende a ser dosis-dependiente. El uso de rosuvastatina se asocia con un riesgo de diabetes ligeramente incrementado en pacientes pre-diabéticos (con niveles de glucosa plasmática en ayunas entre 5,6 – 6,9 mmol/l).

La ausencia de ensayos clínicos en pacientes hipercolesterolémicos tanto en prevención primaria como secundaria y su no comparación con otras estatinas, más que en variables subrogadas, lleva a concluir que la rosuvastatina no aporta nada al arsenal terapéutico. Los nuevos medicamentos en enfermedades crónicas deben poner de manifiesto frente al comparador (tratamiento de referencia) mejoras significativas en las variables de morbimortalidad y/o mejora de la calidad de vida.

Es de gran importancia notificar a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos.

Posibilidades de calificación:

Impotente mejora terapéutica: ***

Modesta mejora terapéutica: **

Aporta en situaciones concretas: *

No supone un avance terapéutico: ●

No valorable: información insuficiente ?

Comité de redacción: Iñigo Aizpurua, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Isabel Porras, M^o Teresa Santamarta, Luisa Ugedo.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@ej-gv.es

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM 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 futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

INDICACIONES APROBADAS¹

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.

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.

CONTRAINDICACIONES¹

Enfermedad hepática activa incluyendo elevaciones de transaminasas séricas, insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), miopatía, tratamiento concomitante con ciclosporina, embarazo y lactancia.

La dosis de 40 mg está además contraindicada en pacientes con factores de predisposición a la miopatía/rabdomiolisis. Dichos factores incluyen: insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <60 ml/min), hipotiroidismo, historial de alteraciones musculares hereditarias, historial de toxicidad muscular con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato, alcoholismo, situaciones en las que puedan darse aumentos de los niveles plasmáticos, pacientes de origen asiático, uso concomitante de fibratos.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis inicial recomendada es 5 o 10 mg vía oral, una vez al día. Tras 4 semanas puede aumentarse la dosis. Solo se recomienda iniciar la dosis de 40 mg, bajo la supervisión de un especialista, 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 estrecho seguimiento.

EFICACIA CLÍNICA

Hiperlipidemia y dislipemia mixta^{3,4}: la rosuvastatina a dosis de 5, 10, 20 y 40 mg redujo el c-LDL 45%, 52%, 55% y 63%.

En otro ensayo, rosuvastatina 10-80 mg redujo el c-LDL un 8,2% más que atorvastatina 10-80 mg, 26% más que pravastatina 10-40 mg y 12-18% más que simvastatina 10-80 mg⁴.

Hipercolesterolemia familiar heterocigota⁵: rosuvastatina 20-40 mg redujo el c-LDL 47% y 55% y atorvastatina 20-40 mg 38% y 47%.

Hipercolesterolemia familiar homocigota³: en pacientes con c-LDL >500 mg/dl rosuvastatina 20-40 mg redujo el c-LDL 22% y 28%.

Estudio JUPITER⁶ (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): en este estudio 17.802 pacientes sanos, c-LDL <130 mg/dl y niveles de proteína C-reactiva de alta sensibilidad (PCR_{as}) ≥2,0 mg/l, fueron aleatorizados a rosuvastatina 20 mg/día o placebo. La variable principal, una combinación de IAM, ACV, revascularización arterial, hospitalización por angina inestable y muerte por causas cardiovasculares, resultó significativamente menor en el grupo de rosuvastatina (HR 0,56; IC 95%: 0,46-0,69) pero de relevancia clínica cuestionable.

El valor de la PCR_{as} como marcador de riesgo cardiovascular ha sido muy cuestionado ya que se desconoce si su disminución reduce la morbimortalidad cardiovascular⁹ y, además, parece que su medición no aporta nada respecto a los factores que habitualmente se determinan⁹.

Por otra parte, el estudio JUPITER ha levantado una gran controversia especialmente por sus problemas metodológicos, sus inconsistencias clínicas y epidemiológicas y su parada prematura¹⁰.

Cabe destacar que la nueva indicación de «prevención de los episodios cardiovasculares graves en pacientes con un elevado riesgo estimado de sufrir un primer evento cardiovascular» se ha basado solo en un análisis de subgrupos *post-hoc*.

No existen ensayos de morbimortalidad en prevención primaria o secundaria de la enfermedad cardiovascular en pacientes hipercolesterolémicos frente a otras estatinas ni frente a placebo.

Estudios CORONA¹³ y GISSI-HF¹⁴ (morbimortalidad frente a placebo en pacientes normocolesterolémicos): en pacientes con insuficiencia cardíaca isquémica de origen sistémico la rosuvastatina 10 mg no mostró diferencias significativas en la variable combinada de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y ACV no fatal, datos confirmados en el estudio GISSI-HF.

SEGURIDAD

Reacciones adversas

Las reacciones adversas de la rosuvastatina son similares al resto de estatinas y su incidencia tiende a ser dosis-dependiente¹.

El uso de rosuvastatina se asocia con un riesgo de diabetes ligeramente incrementado en pacientes pre-diabéticos (con niveles de glucosa plasmática en ayunas entre 5,6-6,9 mmol/l)⁷.

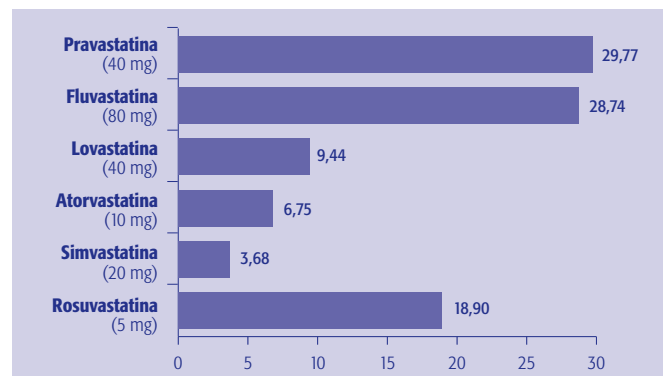
Advertencias y precauciones de uso¹

- **Insuficiencia renal:** en insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <60 ml/min) la dosis de inicio recomendada es 5 mg.
- **Ancianos:** en mayores de 70 años, se recomienda 5 mg.
- **Niños (menores de 10 años):** no se recomienda rosuvastatina.

Interacciones¹

La rosuvastatina interactúa con: ciclosporina, antagonistas de la vitamina K (dando lugar a incrementos del INR), gemfibrozilo y otros fibratos, niacina, ezetimiba, inhibidores de la proteasa, antiácidos (dar al menos 2 horas después de la rosuvastatina), eritromicina, anticonceptivos orales y THS. No es un inhibidor o inductor de los enzimas de citocromo P450.

COSTE TRATAMIENTO 28 DIAS (€)



LUGAR EN TERAPÉUTICA

La rosuvastatina, séptima estatina comercializada en España (incluida ya retirada cerivastatina), tiene gran potencia para bajar el colesterol total, especialmente las fracciones c-LDL y colesterol-noHDL. Actualmente, algunas guías de práctica clínica recomiendan cifras objetivas que requieren tratamientos con estatinas más potentes, como es la rosuvastatina, y a altas dosis. Sin embargo, existe cierta controversia sobre la calidad de las evidencias que respaldan estas recomendaciones y su impacto en la morbimortalidad cardiovascular. De hecho, siete años después de la comercialización de rosuvastatina en varios países de EU y EEUU, sigue sin haber ensayos clínicos publicados en los que se compare la rosuvastatina con otras estatinas en variables de relevancia clínica; la rosuvastatina sí consiguió cifras más bajas de c-LDL pero hay que tener en cuenta que esta variable está orientada a la enfermedad y no al paciente y que ignoramos la repercusión de este dato en términos de morbimortalidad cardiovascular. A lo anterior, hay que añadir: que la evidencia indica que el mayor beneficio clínico del tratamiento hipolipemiente, en general, se produce con dosis estándar de estatinas en pacientes en prevención secundaria, con altos niveles de colesterol total o de la fracción c-LDL y bajos de c-HDL; que las estatinas no son inocuas y su toxicidad está relacionada con su potencia y la dosis administrada, y que la estatina más eficiente y con más evidencia es la simvastatina^{19,20}.

La indicación de prevención primaria en pacientes normocolesterolémicos de alto riesgo, obtenida en base a una dosis de rosuvastatina elevada (20 mg), se ha conseguido con un análisis *post-hoc* de un ensayo que plantea muchas dudas respecto a sus datos y por el sesgo de su interrupción prematura. Esta indicación no contempla además los criterios de inclusión del propio estudio en el que se basa (PCR_{as} >2 mg/l). Además la evidencia de la PCR_{as} como marcador de riesgo a medir y controlar y en base al cual poner un tratamiento como la rosuvastatina de 20 mg es muy débil.

La ausencia de ensayos clínicos en pacientes hipercolesterolémicos tanto en prevención primaria como secundaria y su no comparación con otras estatinas, más que en variables subrogadas, lleva a concluir que la rosuvastatina no aporta nada al arsenal terapéutico. Los nuevos medicamentos en enfermedades crónicas deben poner de manifiesto frente al comparador (tratamiento de referencia) mejoras significativas en las 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 y experiencia con otras estatinas.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE EVALUACIÓN DE ROSUVASTATINA en: <http://www.osanet.euskadi.net/cevime/es>