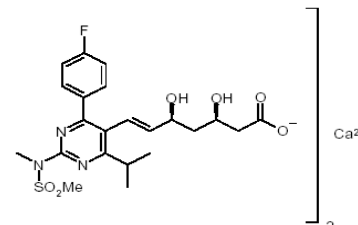


ROSUVASTATINA

Autor: Susana Isabel Robles García.

Revisores: Inmaculada Sánchez Martínez, María Dolores Nájera Pérez.



NOMBRE COMERCIAL (LABORATORIO): Crestor® 5,10 y 20mg (ASTRAZENECA FARMACEUTICA SPAIN, S.A.).

GRUPO TERAPEUTICO (ATC): Hipolipemiantes: Inhibidores de la HMG CoA reductasa. Código ATC: C10AA07

CONDICIONES DE DISPENSACIÓN: Con Receta Médica, tratamiento de larga duración (TLD) aportación 40%.

AUTORIZACIÓN: 11 de noviembre de 2008.

FECHA DE COMERCIALIZACIÓN: 17 de agosto de 2009.

VALORACION C nula o modesta mejora terapéutica.

El nuevo medicamento no está relacionado estructuralmente con ningún fármaco existente (es una nueva entidad farmacológica), pero no aporta ninguna ventaja significativa respecto a otros fármacos alternativos en la enfermedad para la que está indicado. El nuevo medicamento es similar a uno o más fármacos ya disponibles en el mercado.

ÍNDICE

- | | |
|---|---|
| 1. Introducción. | 3.2. Eficacia sobre variables de resultados de salud. |
| 2. Datos clínicos. | 4. Seguridad. |
| 2.1. Indicaciones terapéuticas autorizadas en España. | 4.1. Reacciones adversas. |
| 2.2. Posología y forma de administración. | 4.2. Contraindicaciones y precauciones. |
| 2.3. Mecanismo de acción. | 4.3. Interacciones. |
| 2.4. Farmacocinética. | 5. Análisis económico. |
| 3. Eficacia. | 6. Conclusiones. |
| 3.1. Eficacia sobre variables intermedias. | 7. Bibliografía. |

1. INTRODUCCIÓN.

La Rosuvastatina es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante que convierte la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A en mevalonato, un precursor del colesterol. El principal lugar de acción de la Rosuvastatina es el hígado, el órgano diana para la disminución de los niveles de colesterol. Rosuvastatina es la sexta estatina que se autoriza en nuestro país, donde ha sido comercializada hace poco más de un año. Sin embargo, no se trata de un nuevo fármaco y cuenta con una amplia experiencia de utilización en varios países europeos y en EEUU, donde lleva 8 años comercializada.

2. ACCIÓN FARMACOLOGICA

2.1. Indicaciones terapéuticas autorizadas en España.

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 apropiados¹.

Tras la aprobación reciente por la EMEA (abril de 2010) se ha incluido entre sus indicaciones la *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 (esta indicación fue aprobada por la FDA en febrero de 2010).

También se ha ampliado recientemente su indicación para el tratamiento de la *dislipemia en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica*.

2.2. Posología y forma de administración.

Antes de iniciar el tratamiento, el paciente debe someterse a una dieta estándar para reducir los niveles de colesterol que continuará durante el tratamiento. La dosis inicial recomendada es 5 ó 10 mg vía oral, una vez al día. Para 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. Tras 4 semanas puede aumentarse la dosis hasta el siguiente nivel. Debido al aumento de notificaciones de reacciones adversas, 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, en los que se llevará a cabo un seguimiento rutinario bajo la supervisión de un especialista. Puede administrarse a cualquier hora del día, con o sin alimentos.

En el estudio sobre reducción del riesgo de eventos cardiovasculares, la dosis utilizada fue de 20 mg al día.

Uso en pediatría: Su uso en población pediátrica debe llevarse a cabo por especialistas.

Niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad, (varones en el estadio II de Tanner y superiores) y adolescentes del sexo femenino al menos un año después de la menarquía: dosis inicial de 5 mg diarios. El rango de dosis recomendado es de 5-20 mg/día por vía oral. Las dosis deben individualizarse y ajustarse de acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad de los pacientes pediátricos. Antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina instaurar dieta estándar específica para reducir el colesterol que deberá continuarse a lo largo del

tratamiento. La seguridad y eficacia de dosis superiores a 20 mg en esta población no ha sido estudiada.

Niños menores de 10 años de edad: no se recomienda el uso de rosuvastatina por existir una experiencia limitada.

Uso en ancianos: En pacientes mayores de 70 años, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg. No es necesario ningún otro ajuste de la dosis en relación a la edad.

Uso en pacientes con insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal leve, dosis de inicio de 5mg. La dosis de 40 mg está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave el uso de Rosuvastatina está contraindicado a cualquier dosis.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática: En pacientes con puntuación de 8 y 9 en la escala de Child-Pugh debe considerarse la realización de una evaluación de la función renal. No existe experiencia en sujetos con valores de Child-Pugh superiores a 9. Rosuvastatina está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa.

Raza: Se ha observado una exposición sistémica aumentada en pacientes de origen asiático, recomendándose como dosis de inicio 5 mg. La dosis de 40 mg está contraindicada en estos pacientes.

Uso en pacientes con factores de predisposición a la miopatía: En pacientes con factores de predisposición a la miopatía, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. La dosis de 40 mg está contraindicada en algunos de estos pacientes.

2.3. Mecanismo de acción.

La rosuvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa. A nivel hepático reduce las concentraciones plasmáticas de colesterol y de lipoproteínas y la subsiguiente biosíntesis hepática de colesterol, reduciéndose la producción de VLDL y LDL. En respuesta a la reducción de LDL y VLDL, se induce en la superficie celular de los hepatocitos un aumento del número de receptores para LDL extracelular. Este proceso da lugar a un incremento tisular de la captación y el catabolismo de LDL-colesterol (LDL-C), con un efecto final relevante en la reducción de LDL-C y VLDL-C en sangre. Además, rosuvastatina reduce el colesterol total, los triglicéridos y la apoproteína B, e incrementa las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) en pacientes con hipercolesterolemia. Además, como otras estatinas, rosuvastatina presenta un efecto antiinflamatorio independiente del efecto hipocolesterolemizante hepático.

2.4. Farmacocinética.

Absorción: La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente un 20%, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas de rosuvastatina aproximadamente 5 horas después de la administración oral.

Distribución: la rosuvastatina es extensamente absorbida por el hígado, principal lugar de síntesis del colesterol y de aclaramiento del C-LDL. El volumen de distribución de la

rosuvastatina es de aproximadamente 134 L. La rosuvastatina se une a proteínas plasmáticas aproximadamente en un 90%, principalmente a la albúmina.

Metabolismo: la rosuvastatina se metaboliza de forma limitada (aproximadamente un 10%). Estudios *in vitro* de metabolismo realizados en hepatocitos humanos indican que la rosuvastatina no es un buen sustrato del metabolismo mediado por el citocromo P450. La principal isoenzima implicada es la CYP2C9, y en menor medida la 2C19, 3A4 y la 2D6.

Excreción: aproximadamente un 90% de la rosuvastatina se excreta inalterada en las heces (incluyendo principio activo absorbido y no absorbido) y el resto se excreta en orina. La semivida de eliminación plasmática es de aproximadamente 19 horas. La semivida de eliminación no aumenta al incrementar la dosis.

3. EFICACIA

Dosis equivalentes de los inhibidores de la HMG COA reductasa²

↓ LDLc	PRAVASTATINA	SIMVASTATINA	ATORVASTATINA	ROSUVASTATINA	FLUVASTATINA	LOVASTATINA
20-30%	10				20	10
	20-40				40	20
30-40%		10				40
		20	10			80
40-50%		40	20	5		
50-60%			40-80	10		
				20		

La eficacia de la rosuvastatina ha sido evaluada mediante el denominado “[Programa Galaxy](#)”, financiado por el laboratorio, y que incluye 22 estudios llevados a cabo en 52 países en cerca de 70.000 pacientes. Cabe destacar que gran parte de los estudios del programa se han llevado a cabo con dosis de rosuvastatina de 40mg, que solamente está recomendada en pacientes con hipercolesterolemia severa con alto riesgo cardiovascular. Las líneas de investigación principales del Programa Galaxy son:

A) Eficacia sobre variables intermedias:

El criterio primario más empleado es el porcentaje de pacientes que redujeron sus tasas de LDL-C por debajo de un parámetro de referencia, siendo los más habituales los indicados por la EAS (Sociedad Europea de Arteriosclerosis) y los criterios NCPE-ATP III de EEUU (Programa Nacional de Educación para el Tratamiento de Adultos).

- **Potencia y capacidad hipocolesterolemizante:** se dispone de 28 ensayos clínicos aleatorizados en los que se pone de manifiesto que rosuvastatina permite alcanzar el objetivo de LDL-C en un mayor porcentaje de pacientes que el resto de estatinas (simvastatina, atorvastatina, pravastatina). En cambio, el incremento de HDL-C no fue significativo. Destacan los estudios **MERCURY I y II^{3,4}**, **STELLAR⁵** y **PULSAR⁶**.

- **Capacidad de reducción de la progresión de la placa de ateroma:** evalúan la hipótesis de que un tratamiento intensivo con estatinas con el objeto de alcanzar niveles muy bajos de C-LDL, especialmente si se asocia con un aumento del C-HDL, podría producir regresión de la aterosclerosis. Destacan los estudios **METEOR**⁷ y **ASTEROID**⁸, que miden la evolución de la lesión vascular utilizando una dosis límite de 40mg de rosuvastatina. En el caso del **ASTEROID** se observó una regresión significativa de la superficie y tamaño de la placa de ateroma tras 24 meses de tratamiento con respecto a los valores iniciales de la medición. Los resultados de este estudio consiguieron la aprobación por parte de la FDA de la indicación de rosuvastatina en la disminución de la progresión de la arteriosclerosis. En el caso del estudio **METEOR** no se encontraron disminuciones de la capa intimo-medial carotídea con respecto a placebo, aunque sí un enlentecimiento en la progresión, pero no queda demostrada una regresión de la enfermedad.

Actualmente se encuentra en marcha el estudio **SATURN** que evalúa a rosuvastatina 40mg frente a atorvastatina 80mg en la reducción de la placa de ateroma en pacientes con hipercolesterolemia y con una disminución previa del diámetro luminal de los vasos coronarios.

- **Progresión de la estenosis aórtica:** en el estudio **ASTRONOMER**⁹, se evaluó cuál es el efecto de rosuvastatina 40 mg sobre la progresión de la estenosis aórtica (EA) en pacientes asintomáticos con EA leve a moderada. El estudio puso de manifiesto que la reducción del colesterol con rosuvastatina 40 mg diaria no reduce la progresión de la EA en pacientes con EA leve a moderada; por tanto, no debería utilizarse con el único objeto de reducir la progresión de la estenosis.

En la tabla 1 se recoge un resumen de algunos de los estudios citados.

TABLA 1: estudios de eficacia sobre variables intermedias

Estudio	Diseño	Resultados
Potencia y capacidad hipocolesterolemiantes		
MERCURY I	<ul style="list-style-type: none"> • Multicéntrico ,abierto, aleatorizado, de grupos paralelos, 5 brazos, 2 etapas • 3140 pacientes con enfermedad coronaria, aterosclerosis, diabetes o riesgo cardiovascular >20% (EAS 1998) • Periodo previo de 6 semanas de tratamiento no farmacológico únicamente dieta • <i>Objetivo primario:</i> % de pacientes que alcanzaron el estándar EAS de LDL-C (<116mg/dl) a las 16 semanas. • <i>Objetivo secundario incluye:</i> % de cambio de LDL-C a las 8 semanas. • los 5 brazos de tratamiento fueron: R10, A10, A20, S20 o P40. Tras 8 semanas la mitad de los pacientes con A10, S20 P40, pasaron a ser tratados con R10 y un tercio de los pacientes con A20 pasaron a R10 y otro tercio a R20 durante 8 semanas más 	<ul style="list-style-type: none"> • Los resultados mostraron una diferencia estadísticamente significativa a las 16 semanas de tratamiento a favor de los pacientes que cambiaron a R10 frente A10 (86% vs 80%; p<0,05), S20 (86% vs 72%; p<0,0001), P40 (88% vs 66%; p<0,0001). En el grupo que cambio a R20 desde A20, 90% vs 84%; p<0,01) • Objetivo a las 8 semanas: R10 88%; A10 76%; A20 84%; S20 69%; P40 62%. • Todas las estatinas presentaron una buena tolerancia
MERCURY II	<ul style="list-style-type: none"> • Multicéntrico, abierto, aleatorizado, de grupos paralelos, 2 etapas • 1993 pacientes de alto riesgo tratados con R20, A10, A20, S20 ó S40, durante 8 semanas, continuando 8 semanas más con el mismo tratamiento o cambiando a rosuvastatina a dosis equivalente o inferior. • <i>Objetivo primario:</i> % de pacientes que alcanzaron (según ATP III) el objetivo de LDL-C <100mg/dL a las 16 semanas. • <i>Objetivo secundario:</i> % de pacientes que alcanzaron el objetivo a las 8 semanas, cambios en lípido y lipoproteínas a las 8 y 16 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> • Los resultados muestran que el porcentaje de pacientes que alcanzan el objetivo al cambiar a R10 o R20 fue significativamente superior: R10 66% vs A10 42% (p<0,01); R10 73% vs S20 32% (p<0,01); R20 79% vs A20 64% (p<0,01); A20 84% vs S40 56% (p<0,01) • También se observó mayor porcentaje de pacientes con reducción en LDL-C, colesterol total, fracción lipídica y APO B en el grupo tratado con rosuvastatina frente al resto • Todas las estatinas presentaron tolerancia y perfil de efectos adversos similar.
STELLAR	<ul style="list-style-type: none"> • Multicéntrico, abierto, aleatorizado, de grupos paralelos. • 2431 pacientes con hipercolesterolemia • Aleatorizado a 15 brazos: R10, R20, R40, R80, A10, A20, A40, A80, S10, S20, S40, S80, P10, P20, P40 • <i>Objetivo primario:</i> % disminución LDL-C a las 6 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> • La rosuvastatina en dosis de 10 a 40 mg redujo el LDLc un 46% a 55% (n = 473), contra un 37% a 51% de disminución logrado con la atorvastatina (10 a 80 mg; n = 641), 28% a 46% con la simvastatina (10 a 80 mg; n = 648) y 20% a 30% con la pravastatina (10 a 40 mg; n = 485). • La rosuvastatina también redujo los niveles de colesterol total y de TG en mayor medida que las otras estatinas, mientras que elevó los niveles de HDLc en un 8% a 10% en promedio, comparado con el 2% a 7% observado en los otros grupos.
PULSAR	<ul style="list-style-type: none"> • Multicéntrico, abierto, aleatorizado, grupos paralelos. • 996 pacientes con hipercolesterolemia y enfermedad coronaria, arterosclerosis o riesgo similar • <i>Objetivo primario:</i> % de cambio en LDL-C comparando R10 frente a A20 	<ul style="list-style-type: none"> • Se observó una diferencia estadísticamente significativa a favor de rosuvastatina (porcentaje de cambio promedio de mínimos cuadrados de -44,6% vs -42,7%, p<0,05)

Estudio	Diseño	Resultados
Capacidad de reducción de la progresión de la placa de ateroma		
METEOR	<ul style="list-style-type: none"> Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego frente a placebo. 984 pacientes con bajo riesgo cardiovascular, LDL-C moderadamente elevada y arteriosclerosis subclínica. R40 frente a placebo. 2 años de seguimiento <i>Variable principal:</i> cambios en el grosor de la pared íntimo-media carotídea (GIMC) de cada uno de los 12 sitios de la arteria carótida (paredes próximas y distales de la arteria carótida común derecha e izquierda, bulbo carotídeo y arteria carótida interna). <i>Variable secundaria:</i> la tasa de modificación anual del GIMC máximo derivado de las paredes cercanas y alejadas de la arteria carótida común derecha e izquierda, bulbo carotídeo derecho e izquierdo, arteria carótida interna derecha e izquierda; y la tasa de modificación anual del GIMC medio de las paredes próximas y alejadas de la arteria carótida común derecha e izquierda. 	<ul style="list-style-type: none"> En los pacientes del grupo de rosuvastatina, el cLDL basal era de $155 \pm 24,1$ mg/dl, y pasó a ser $78 \pm 27,5$ mg/dl (reducción media del 49%, $p < 0,001$ respecto del grupo de placebo). El cambio en el GIMC máximo en 12 localizaciones carotídeas fue $-0,0014$ mm/año (intervalo de confianza [IC] del 95%, $-0,0041$ a $0,0014$) en el grupo de rosuvastatina, y $0,0131$ mm/año (IC del 95%, $0,0087$ a $0,0174$) en el grupo de placebo ($p < 0,001$). En el grupo de rosuvastatina, el cambio en el GIMC máximo en la carótida común fue $-0,0038$ mm/año (IC del 95%, $-0,0064$ a $0,0013$; $p < 0,001$), de $0,0040$ mm/año (IC del 95%, $-0,0090$ a $0,0010$) en el bulbo carotídeo ($p < 0,001$) y de $0,0039$ mm/año (IC del 95%, $-0,0090$ a $0,0088$; $p < 0,02$) en la carótida interna. El cambio en el GIMC medio en el grupo de rosuvastatina en la carótida común fue de $0,0004$ mm/año (IC del 95%, $-0,0011$ a $0,0019$; $p < 0,001$). Todas las p reflejan la comparación con el grupo de placebo. En conjunto, la rosuvastatina fue bien tolerada y los efectos adversos fueron infrecuentes (6 participantes [0,86%] tuvieron 8 eventos [1,1%] durante 2 años).
ASTEROID	<ul style="list-style-type: none"> Estudio multicéntrico, abierto. 507 pacientes con enfermedad coronaria (estenosis $>20\%$ pero $<50\%$) tratados con 40mg de rosuvastatina durante 24 meses. no incluyen grupo control. Variable principal: diferencia en el porcentaje de estenosis mediante angiografía coronaria cuantitativa. 	<ul style="list-style-type: none"> La rosuvastatina redujo el valor medio del cLDL en un 53,3%, dejándolo en $61,1 \pm 20,3$ mg/dl, y aumentó el cHDL en un 13,8%, hasta quedar en $48,3 \pm 12,4$ mg/dl. La media \pm desviación estándar de la estenosis porcentual se redujo del $37,3\% \pm 8,4\%$ (mediana, 35,7%; intervalo, 26%-73%) a $36\% \pm 10,1\%$ (mediana, 34,5%; rango 8-74%; $p < 0,001$). Los acontecimientos adversos no fueron diferentes a los encontrados en otros ensayos con estatinas. Aún así, el 12% de los pacientes dejaron el tratamiento; el 3,7% debido a problemas musculoesqueléticos.
Progresión de la estenosis aórtica		
ASTRONOMER	<ul style="list-style-type: none"> Estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. 23 centros canadienses. 269 pacientes asintomáticos con EA (enfermedad aórtica) leve a moderada (definida como velocidad valvular aórtica máxima entre 2,5 y 4 m/s). Rosuvastatina 40 mg/día durante un mínimo de 3 años y un máximo de 5 años. <i>Variables principal:</i> gradiente transvalvular y área de la válvula aórtica. <i>Variable secundaria:</i> Compuesta de recambio valvular y muerte cardiaca. 	<ul style="list-style-type: none"> Los niveles de c-LDL en el grupo placebo permanecen sin cambios y en el grupo de tratamiento con rosuvastatina disminuyen un 54% (de 3.18 mmol/L a 1.45 mmol/L $p < 0.0001$). Las curvas de supervivencia de la variable secundaria no muestran diferencias significativas entre los 2 grupos ($p = 0.446$). No existen diferencias en el perfil de efectos adversos entre los 2 grupos de tratamiento ($p = 0.64$).

A10: atorvastatina 10mg; A20: atorvastatina 20mg; P40: pravastatina 40mg; R10: rosuvastatina 10mg; R20: rosuvastatina 20mg; S20: simvastatina 20mg; S40: simvastatina 40mg

B) Eficacia sobre variables de resultados de salud

Diversos estudios miden los efectos de rosuvastatina sobre la morbi-mortalidad cardiovascular

- **Prevención primaria:** Estudio JUPITER¹⁰ (Ver resumen del estudio en tabla 2).

Las evidencias apoyan la importancia de la inflamación en la fisiopatología de las lesiones cardiovasculares. La PCR es un reactante de fase aguda, que cuando se determina mediante un ensayo de alta sensibilidad se comporta como un marcador del nivel de riesgo de lesión vascular, sugiriéndose que un valor <1, entre 1-3 y >3mg/L corresponderían, respectivamente, a niveles bajos, intermedios y altos de riesgo. Estudios previos han demostrado que las estatinas reducen la PCR determinada mediante ensayo de alta sensibilidad (PCRas), que la magnitud del beneficio se correlaciona con este descenso y que, para cualquier reducción de LDL alcanzada con el tratamiento, el pronóstico es mejor con niveles bajos de PCRas. El estudio JUPITER es un ensayo a largo plazo, aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo, llevado a cabo en 17.802 pacientes, de 4 años de duración, para determinar si rosuvastatina a dosis de 20mg reduce el riesgo de infarto de miocardio, ictus y otros eventos cardiovasculares en pacientes con LDL-C bajos o normales (<130mg/dL), y con un riesgo cardiovascular asociado a la edad y a unos niveles de PCRas elevados (>2mg/L). El criterio de valoración principal fue la **aparición del primer evento cardiovascular de importancia**, (evaluado como variable combinada de infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal, hospitalización por angina inestable, procedimientos invasivos de revascularización coronaria y muerte de causa cardiovascular comprobada). El estudio fue interrumpido tras un seguimiento medio de 1,9 años (en lugar de finalizar a los 4 años como se había previsto), tras observarse que 20 mg/día de rosuvastatina producían un efecto protector cardiovascular estadísticamente significativo frente a placebo: los eventos de la variable compuesta (en su conjunto o desagregados) fueron significativamente menores en el grupo tratado con rosuvastatina (0.77/100 personas año) que en el tratado con placebo (1.36/100 personas año). Rosuvastatina redujo los niveles de LDL-C un 50%, y los de proteína C un 37%.

Un **análisis post-hoc¹¹ del estudio JUPITER**, ha sido la base para su aprobación en la prevención de acontecimientos cardiovasculares mayores en pacientes con riesgo elevado de tener un primer acontecimiento cardiovascular en 19 países de la UE, entre ellos España. Tal como se describe en la Ficha Técnica¹:

En un análisis a posteriori de un subgrupo de sujetos de alto riesgo con un riesgo inicial > 20% en la escala de Framingham (1.558 sujetos), hubo una reducción significativa en la variable combinada de muerte cardiovascular, ictus e infarto de miocardio (p=0,028) en el tratamiento con rosuvastatina frente a placebo. La reducción absoluta del riesgo en la tasa de eventos fue de 8,8 por cada 1.000 paciente-año. La mortalidad total no se vio afectada en este grupo de alto riesgo (p=0,193). En un análisis a posteriori del subgrupo de sujetos de alto riesgo (un total de 9.302 pacientes) con un riesgo inicial en la escala SCORE de ≥5% (extrapolado para incluir pacientes mayores de 65 años de edad) hubo una reducción significativa en la variable combinada de muerte cardiovascular, ictus e infarto de miocardio (p=0,0003) en el tratamiento con

rosuvastatina frente a placebo. La reducción absoluta del riesgo en la tasa de acontecimientos fue de 5,1 por cada 1.000 pacientes-año. La mortalidad total no se vio afectada en este grupo de alto riesgo (p=0,076).

Los resultados y la metodología del estudio JUPITER en prevención primaria no están carentes de controversia, encontrando abundante literatura con críticas a dicho estudio^{12,13}. Las críticas se refieren a varios aspectos:

- a) La interrupción del ensayo, ya que no parecen existir en el estudio JUPITER normas preestablecidas para la posibilidad de interrupción ni tampoco se especifica que variable o valor inesperado la motivó, aunque oficialmente se menciona una “inequívoca reducción en la mortalidad”.
- b) La razón aducida para la interrupción, supuestamente la “inequívoca reducción en la mortalidad”, no se refleja en el ensayo de forma clara ya que, en la publicación original, no aparecen los valores de mortalidad cardiovascular en ambos grupos, ni en la tabla ni en el texto. Si bien se indica que la reducción relativa de riesgo fue llamativa, el beneficio en **términos absolutos** fue muy pequeño (sólo superó el 1% para la variable principal: RAR (IC95%) = 1,2%.
- c) En el momento de la interrupción, fijándonos únicamente en los acontecimientos cardiovasculares importantes (infarto, ictus y muerte cardiovascular), sólo habían ocurrido 240 acontecimientos en un ensayo de 18.000 pacientes.
- d) La posible razón de la interrupción, ¿podría estar relacionada con un previsible resultado negativo del ensayo respecto a mortalidad cardiovascular y global?
- e) Las discrepancias entre, ausencia de efecto en mortalidad cardiovascular y un fuerte efecto sobre los mismos acontecimientos cardiovasculares no mortales, presenta difícil explicación clínica, sugiriendo un importante sesgo en la recogida y análisis de los datos.
- f) Aunque los pacientes no tenían antecedentes cardiovasculares, no pueden ser considerados de bajo riesgo ya que más de la mitad tenían un riesgo cardiovascular de >10% según los criterios de Framingham y más de un tercio tenían síndrome metabólico y el análisis por subgrupos revela que la mayoría de los acontecimientos ocurren en esta subpoblación, lo que podría afectar a la relevancia de los resultados.
- g) El papel de la PCR como marcador de riesgo cardiovascular sigue siendo controvertido.
- h) El propio investigador principal cuestiona la indicación aprobada por parte de la Agencia Europea para la prevención de eventos cardiovasculares mayores en pacientes considerados de alto riesgo, a partir del estudio post-hoc. A pesar de que los resultados son concordantes con los del estudio original, advierte que no derivan directamente de éste y que no son de aplicación a la mayoría de los pacientes.¹⁴

- **Prevención secundaria:**

Se dispone de 3 ensayos clínicos con resultados en salud de rosuvastatina 10 mg/día frente a placebo en prevención secundaria, con 3 perfiles de paciente: 1) Perfil de paciente de 73 años con insuficiencia cardíaca sistólica de causa isquémica, clase funcional II, III o IV de NYHA, seguimiento 2,7 años (**CORONA**¹⁵) ; 2) Perfil de paciente de 68 años con insuficiencia cardíaca crónica clase II-IV de la NYHA, independientemente de la causa y la fracción de eyección ventricular izquierda, seguimiento 3,9 años (**GISSI-HF**¹⁶); y 3) Perfil de paciente de 64 años sometido a hemodiálisis durante 3,5 años con enfermedad CV o diabétes, seguimiento 3,8 años (**AURORA**¹⁷). 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 comparados con placebo, aunque en el estudio CORONA en el grupo de rosuvastatina sí fue estadísticamente menor el número de hospitalizaciones en pacientes ancianos con insuficiencia cardíaca sistólica avanzada. Un resumen de estos tres estudios se muestra en la tabla 2.

TABLA 2: estudios de eficacia sobre variables de resultados de salud.

Prevención primaria

Estudio	Diseño	Resultados
JUPITER	<ul style="list-style-type: none"> Multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, con dos grupos paralelos y a largo plazo 17.802 pacientes (1.315 centros): Rosuvastatina 20 mg/día (n=8.901) y Placebo (n=8.901). Hombres >= 50 años y mujeres de >=60 sin antecedentes de enfermedad cardiovascular y con LDLc < 130 mg / dl (3,4 mmol/l), proteína c reactiva de alta sensibilidad. (PCRs)>=2mg/l y triglicéridos de < 500 mg/dl(5,6 mmol/l). <i>Variable principal compuesta</i> (muerte cardiovascular, infarto, infarto de miocardio, hospitalización por angina inestable y revascularización arterial). <i>Variables secundarias:</i> evaluaciones de la mortalidad total, mortalidad no cardiovascular, episodios tromboembólicos venosos y tolerabilidad. Mediana de seguimiento de 1,9 años (diseñado para una duración de 4 años). 	<ul style="list-style-type: none"> La rosuvastatina reduce el LDLc en un 50% y los niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad en un 37%. La proporción de episodios cardiovasculares en prevención primaria fueron de 0,77 y 1,36 por 100 personas-año con rosuvastatina y el grupo placebo, respectivamente. Objetivo secundario infarto de miocardio, ictus o muerte por causa cardiovascular 0,45 y 0,85, y 1,00 y 1,25 para la muerte por cualquier causa. El grupo de rosuvastatina no tiene un aumento significativo en la miopatía o cáncer, pero que tiene una mayor incidencia comunicada por los médicos de diabetes. Las personas aparentemente sanas, sin hiperlipidemia, pero con PCRs niveles elevados >2mg/l rosuvastatina redujo significativamente la incidencia de eventos cardiovasculares mayores.

Prevención secundaria

Estudio	Diseño	Resultados
CORONA	<ul style="list-style-type: none"> Aleatorizado, controlado frente a placebo 5011 pacientes, mayores de 60 años con isquemia clase II, III o IV de la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) y disfunción sistólica) Rosuvastatina 10 mg diarios o placebo durante 32,8 meses <i>Variable principal compuesta:</i> muerte por causas cardiovasculares, IAM no fatal o ictus no fatal. <i>Variables secundarias independientes:</i> muerte por cualquier causa, eventos coronarios, muerte por causas cardiovasculares y número de hospitalizaciones. 	<ul style="list-style-type: none"> 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. Si fue estadísticamente significativa la diferencia en el menor número de hospitalizaciones en el grupo de rosuvastatina.
GISSI-HF	<ul style="list-style-type: none"> Aleatorizado, controlado frente a placebo. 4.574, mayores de 18 años con insuficiencia cardiaca clase II a IV de la NYHA. Rosuvastatina 10 mg diarios o placebo durante 3,9 años. <i>Variable principal</i> 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. 	<ul style="list-style-type: none"> 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.
AURORA	<ul style="list-style-type: none"> Aleatorizado, controlado frente a placebo. 2.776 en pacientes con enfermedad renal terminal y sometidos a diálisis. Rosuvastatina 10 mg diarios o placebo durante 3,8 años. <i>Variable primaria combinada</i> de IAM no fatal, ictus no fatal o muerte por causas cardiovasculares comparado con placebo. 	<ul style="list-style-type: none"> En el grupo de rosuvastatina 10 mg diarios se presentaron 9.2, frente a 9.5 eventos/100 pacientes-año en el grupo placebo, diferencias estadísticamente no significativas. Rosuvastatina tampoco modificó la incidencia de ninguno de los componentes individuales de la variable primaria combinada.

C) Estudios en pediatría

Eficacia y seguridad de rosuvastatina en niños con hipercolesterolemia familiar. Estudio PLUTO¹⁸

En un estudio, doble ciego, aleatorizado, multicéntrico y controlado con placebo de 12 semanas (n=176, 97 niños y 79 niñas), seguido de una fase abierta de 40 semanas de titulación de dosis de rosuvastatina (n=173, 96 niños y 77 niñas), los pacientes de entre 10-17 años de edad (estadio de Tanner II-V y adolescentes del sexo femenino al menos 1 año después de la menarquia) con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, recibieron 5, 10 ó 20 mg de rosuvastatina o placebo diariamente, durante 12 semanas y posteriormente, todos recibieron rosuvastatina diariamente durante 40 semanas. La C-LDL disminuyó un 38,3%, un 44,6% y un 50,0% con rosuvastatina 5, 10, y 20 mg, respectivamente, en comparación a un 0,7% con placebo.

Al final de la fase abierta de 40 semanas de titulación de dosis hasta un máximo de 20 mg una vez al día, 70 de los 173 pacientes (40,5%) habían alcanzado el objetivo de C-LDL < 2,8 mmol/l. Tras 52 semanas de tratamiento de estudio, no se detectó ningún efecto sobre el crecimiento, peso, IMC ni madurez sexual. La experiencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes es limitada y se desconocen los efectos a largo plazo de la rosuvastatina (> 1 año) sobre la pubertad. Este ensayo (n=176) no era adecuado para realizar una comparación de acontecimientos adversos del medicamento.

Según el informe del NICE¹⁹ la eficacia en la reducción de cLDL de rosuvastatina es comparable con otras estatinas. Las indicaciones de rosuvastatina son más limitadas que el resto de estatinas. Se debe seleccionar, de inicio, la estatina de menor coste.

4. SEGURIDAD.

4.1 Reacciones adversas.

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 y <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.¹

El informe mensual sobre medicamentos de la AEMPS del mes de mayo²⁰ incluye información sobre rosuvastatina y riesgo de diabetes que se ha incorporado a su ficha técnica.

La información hace referencia al **incremento del riesgo de desarrollar diabetes mellitus (DM) en aquellos pacientes pre-diabéticos tratados con rosuvastatina** (niveles de glucemia en ayunas de 5.6-6.9 mmol/L). Los datos que han llevado a las agencias de medicamentos europeas a esta conclusión parten del estudio JUPITER¹⁰, donde se notificó una

tasa significativamente mayor de DM recién diagnosticada en pacientes tratados con rosuvastatina en comparación con placebo (3,0% versus 2,4% respectivamente, $p=0,01$). Además, también se observó un ligero, aunque significativo, aumento de la hemoglobina glicosilada tras 24 meses de seguimiento (5,9% versus 5,8%, $p=0,001$, respectivamente). Estos hallazgos llevaron a considerar un posible efecto diabetógeno de la rosuvastatina. El análisis de los datos revisados por las agencias reguladoras de medicamentos indica que los pacientes que desarrollaron DM, en su mayoría presentaban factores de riesgo como glucemia en ayunas $\geq 5,6$ mmol/l, HbA1c $\geq 6\%$ o antecedentes familiares de DM.

Por otra parte, se han observado diferencias en el número de pacientes que desarrollaron DM según la glucemia en ayunas al inicio del tratamiento y el tratamiento recibido en el estudio. Entre los pacientes con glucemia normal ($<5,6$ mmol/l) desarrollaron DM el 0,96% de los tratados con rosuvastatina y un 0,79% de los que recibieron placebo (HR 1,33, IC 95%: 0,89-1,99). Sin embargo, estas cifras se incrementaron en los pacientes con glucemias en ayunas más elevadas ($\geq 5,6$ mmol/l), desarrollando DM el 6,97% de los pacientes que tratados con rosuvastatina y un 5,54% de los que recibieron placebo (HR 1,28, IC: 95%: 1,03-1,60).

4.2 Contraindicaciones y precauciones.

Rosuvastatina está contraindicada en caso de:

- hipersensibilidad a la rosuvastatina o a alguno de los excipientes.
- enfermedad hepática activa incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior normal (LSN).
- insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).
- miopatía.
- tratamiento concomitante con ciclosporina.
- embarazo y lactancia y en mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados.

Rosuvastatina debe prescribirse con precaución (especialmente la dosis de 40mg, que estaría contraindicada), en pacientes con factores de predisposición a la miopatía/rabdomiolisis: insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <60 ml/min), hipotiroidismo, historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias, historial previo 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.

4.3. Interacciones.

Ciclosporina: durante el tratamiento concomitante con ciclosporina, los valores del AUC de rosuvastatina fueron, como media, 7 veces superiores a los observados en individuos sanos, mientras que los niveles de ciclosporina no se vieron afectados.

Antagonistas de la vitamina K: al inicio del tratamiento o durante la escalada de dosis, rosuvastatina puede incrementar el Índice Normalizado Internacional (INR) en pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K (warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos). La interrupción del tratamiento o la disminución de la dosis de rosuvastatina pueden dar lugar al efecto contrario. Se recomienda monitorizar el INR, en pacientes anticoagulados.

Gemfibrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol: la administración concomitante con gemfibrozilo duplicó la C_{max} y el AUC de la rosuvastatina. El gemfibrozilo, fenofibrato, otros fibratos aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran de forma concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, probablemente debido a que pueden provocar miopatía cuando se administran solos. La dosis de 40 mg está contraindicada con el uso concomitante con fibratos.

Inhibidores de la proteasa: aunque se desconoce el mecanismo exacto de interacción, el uso concomitante de los inhibidores de la proteasa puede aumentar de manera importante la exposición a la rosuvastatina. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de rosuvastatina en pacientes con VIH tratados con inhibidores de la proteasa.

Antiácidos: la administración concomitante con almagato, origina una disminución de la concentración plasmática de la rosuvastatina de 50% aproximadamente. Este efecto se vio mitigado cuando se administró el antiácido 2 horas después de la administración de rosuvastatina. No se ha establecido la importancia clínica de esta interacción.

Eritromicina: el uso concomitante con eritromicina origina una disminución del 20% del AUC (0-t) y una disminución del 30% de la C_{max} de la rosuvastatina, probablemente causada por un incremento en la motilidad intestinal provocada por la eritromicina.

Anticonceptivos orales: la administración conjunta con un anticonceptivo oral originó un incremento del AUC de etinilestradiol y norgestrel del 26% y 34%, respectivamente. Deben tenerse en cuenta estos aumentos de los niveles plasmáticos a la hora de establecer la dosis del anticonceptivo oral.

Enzimas del citocromo P450: los resultados de los estudios *in vitro* e *in vivo* muestran que la rosuvastatina no es ni un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas del citocromo P450. Además, la rosuvastatina es un sustrato con poca afinidad para estas isoenzimas. Por lo tanto, no se esperan interacciones medicamentosas debidas al metabolismo mediado por el citocromo P450.

5.- ANÁLISIS ECONÓMICO

Existe un único estudio farmacoeconómico de rosuvastatina frente a otras estatinas, publicado en 2005 a partir de los datos obtenidos del estudio STELLAR²¹. Los autores compararon rosuvastatina 10mg frente a atorvastatina 10, 20, 40 y 80mg, pravastatina 10, 20 y 40mg y simvastatina 10, 20, 40 y 80mg. Analizaron la efectividad, medida como porcentaje de disminución de LDL-C a las 6 semanas de tratamiento y como porcentaje de pacientes que alcanza los objetivos de la NCEP-ATP III en cuanto a niveles estándares de colesterol.

El análisis farmacoeconómico se estimó determinando el beneficio neto monetario (BNM) definido como: $BNM = k * E - C$, donde k es el valor atribuido al efecto clínico en términos monetarios, E es el efecto clínico y C es el coste del tratamiento administrado. En este tipo de análisis, el valor monetario del efecto clínico se basa en la disposición a pagar del agente financiador por cada unidad de beneficio obtenido (por ejemplo, cada disminución de 1% de LDL-C o cada paciente que alcanza el nivel de colesterol estándar). Así, cuando el beneficio neto es mayor que cero el tratamiento se considera coste-efectivo.

Estatina	Coste/día (US\$)	% reducción LDL-c	Coste de reducción 1% LDL-c	% pacientes con objetivos NCEP	Coste / paciente con objetivos NCEP	% reducción LDL-c	Coste de reducción 1% LDL-c	% pacientes con objetivos NCEP	Coste / paciente con objetivos NCEP
R10	2.23	45.87	17.74	0.82	992.62	45.87	17.74	0.82	992.62
R20	2.23	52.34	15.55	0.89	914.55	52.34	15.55	0.89	914.55
R40	2.23	54.96	14.81	0.89	914.55	54.96	14.81	0.89	914.55
A10	2.07	36.73	20.57	0.69	1095.00	36.73	20.57	0.69	1095.00
A20	3.00	42.57	25.72	0.75	1460.00	42.57	25.72	0.75	1460.00
A40	3.00	47.79	22.91	0.85	1288.24	47.79	22.91	0.85	1288.24
A80	3.00	51.05	21.45	0.82	1335.37	51.05	21.45	0.82	1335.37
P10	2.59	20.13	46.96	0.31	3049.52	20.13	46.96	0.31	3049.52
P20	2.64	24.29	39.67	0.44	2190.00	24.29	39.67	0.44	2190.00
P40	3.87	29.68	47.59	0.55	2568.27	29.68	47.59	0.55	2568.27
S10	2.20	28.30	28.37	0.51	1574.51	28.30	28.37	0.51	1574.51
S20	3.83	34.98	39.96	0.63	2218.97	34.98	39.96	0.63	2218.97
S40	3.83	38.81	36.02	0.66	2118.11	38.81	36.02	0.66	2118.11
S80	3.83	45.78	30.54	0.82	1704.82	45.78	30.54	0.82	1704.82

Los autores concluyen que el presente estudio evidencia la superioridad farmacoeconómica de la última estatina, la rosuvastatina, frente al resto. Sin embargo, el análisis presenta una limitación importante debido a que tiene en cuenta exclusivamente el coste de adquisición de los fármacos, dejando de un lado los provocados por consultas médicas, monitorización, efectos adversos provocados y de ajuste de dosis y dado que la perspectiva desde la que se efectúa el estudio es la del agente financiador del servicio de salud en EE.UU., se dificulta mucho la extrapolación del estudio a nuestro país, en base a una

gran diferencia de precios. Además, asume que la efectividad alcanzada en 6 semanas se mantendrá de forma indefinida, al igual que con el cumplimiento terapéutico.²²

Ante la falta de estudios farmacoeconómicos trasladables a nuestro país, el coste diario y mensual según Dosis Diaria Definida de las distintas estatinas, tomando como precio el PVP+IVA en caso de rosuvastatina y el precio menor en el resto, se refleja en la siguiente tabla:

Comparación con otras alternativas

	DDD (mg/día)	Coste tto/día	Coste tto mensual (28 días)
		(DDD a precio menor)	
Atorvastatina	20	0,34€	9,44€
Fluvastatina	60	0,54€	15,12€
Lovastatina	45	0,26€	7,28€
Pravastatina	30	0,56€	15,68€
<i>Rosuvastatina</i>	<i>10</i>	<i>0,93€</i>	<i>25,95€</i>
Simvastatina	30	0,17€	4,76€

Nomenclátor de Facturación de Noviembre / 2010 MSCYPS
<http://www.msc.es/profesionales/farmacia/frmNomenclator.jsp>
 DDD actualizado 27/10/2009: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=C10AA.

Es evidente que el coste del tratamiento con rosuvastatina resulta superior al del resto de estatinas, entre otras cosas porque del resto hay comercializadas presentaciones genéricas.

6.- CONCLUSIONES

- ✓ Aunque numerosos estudios muestran que rosuvastatina disminuye los niveles de LDL-C en mayor medida que otras estatinas, **no se dispone de ensayos que comparen resultados en salud frente al resto**. Para establecer su lugar en terapéutica se necesitan estudios con comparadores del mismo grupo, no frente a placebo.
- ✓ Hasta el momento sólo hay un ensayo clínico en **prevención primaria**, realizado en pacientes con niveles elevados de PCRas, que ha demostrado beneficios muy cuestionados sobre la morbi-mortalidad. Se plantean incertidumbres acerca de la relevancia de este marcador de riesgo CV, la magnitud del efecto y otras cuestiones, que precisan ser aclaradas.
 - A la hora de instaurar un tratamiento farmacológico en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular es esencial considerar la magnitud del beneficio esperado, la seguridad a largo plazo y el coste. La decisión de incorporar una prueba diagnóstica no debe basarse solo en su utilidad para definir el riesgo, sino en demostrar que su empleo mejora los resultados en salud. Por el momento, **la PCRas no ha demostrado aportar nada relevante en ninguno de los dos aspectos**.
 - El problema añadido que existe es que la detección de la proteína C reactiva de alta sensibilidad sólo se determina en unidades de investigación y contados centros de referencia.
- ✓ En cuanto a **prevención secundaria**, rosuvastatina no ha demostrado diferencias significativas en resultados en salud frente a placebo.
- ✓ En referencia a riesgos añadidos, son similares en términos generales a las demás estatinas, aunque rosuvastatina mostró más incidencia de diabetes que las otras.
- ✓ En comparación con otras estatinas como simvastatina y atorvastatina, existe falta de experiencia de uso y dudas sobre si su mayor potencia se reflejará también sobre la toxicidad.
- ✓ Más aún con los nuevos precios para simvastatina y atorvastatina, el uso de rosuvastatina supone un incremento del coste.
- ✓ Todo ello hace recomendable el uso de rosuvastatina como tratamiento de segunda elección, como alternativa en aquellos pacientes que no responden al tratamiento con estatinas habituales y en los que el incremento de dosis se podría traducir en un incremento del riesgo de efectos adversos, o en aquellos pacientes tratados con fármacos que puedan interaccionar a nivel del citocromo P450.

7.- BIBLIOGRAFIA

1. Ficha Técnica de Crestor. Disponible a www.agemed.es. Acceso 26 de noviembre de 2010
2. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther.* 2010 Apr;35(2):139-51.
3. Schuster H et al. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study. *Am Heart J.* 2004 Apr;147(4):705-13
4. Christie M Ballantyne et al. Achieving LDL cholesterol, non HDL cholesterol, and apolipoprotein B target levels in high-risk managing the risk patients: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using, Rosuvastatin therapy (MERCURY) II. *Am Heart J* 2006;151:975.e12975.e9
5. Jones PH et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol.* 2003 Jul 15;92(2):152-60.
6. Clearfield M, Kallend D, Palmer M, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 10mg versus atorvastatin 20mg: Results of the PULSAR study. *Atherosclerosis Supplements* 2005;6(1): 104
7. Crouse JR 3rd, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O'Leary DH, et al. Effect of Rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR trial. *JAMA* 2007;297:1344-53
8. Wiviott S, Mohanavelu S, Raichlen JS et al. Safety and Efficacy of Achieving Very Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels With *Rosuvastatin* 40 mg Daily (from the ASTEROID Study). *Am J Cardiol* 2009;104:29-35
9. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J; ASTRONOMER Investigators. Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation.* 2010 Jan 19;121(2):306-14.
10. Ridker PM et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med.* 2008; 359: 2195-2207
11. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009; 373: 1175-82..
12. Rodríguez Moreno C, Durán Larrondo C. Rosuvastatina: ¿Astronomía o astrología?. *Cuadernos de Atención Primaria*, 2010; Volume 17: 125-130.
13. Campoamor Landín F. PCR, Riesgo cardiovascular y rosuvastatina: ensayos en Júpiter, pacientes en la Tierra. *El Comprimido* Nº18, mayo 2010. IB-SALUT | Servei de Salut de les Illes Balears · D.L. PM-2460-2007 | ISSN 1988-4184.
14. Ridker PM, Glynn R. JUPITER, rosuvastatin, and the European Medicines Agency. *Lancet* 2010; 375: 2071
15. Kjekshus J et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure (CORONA study). *NEJM* 2007; 357: 2248-61
16. GISSI-HF investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSIHF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2008; 372:1231-9.
17. 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-
18. Avis HJ, Hutten BA, Gagné C, Langslet G, McCrindle BW, Wiegman A, Hsia J, Kastelein JJ, Stein EA. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Mar 16;55(11):1121-6.
19. Guía de práctica clínica del NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence.). Disponible [a www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk). Accés 29 de septiembre de 2010.
20. Informe mensual sobre medicamentos de la AEMPS, mayo 2010. Disponible en: http://www.aemps.es/actividad/notaMensual/docs/2010/infor_medicamentos-mayo10.pdf
21. Millar P, Smith D, Jones P. Cost effectiveness of rosuvastatin in treating patients to low-density lipoprotein cholesterol goals compared with atorvastatin, pravastatin, and simvastatina (a US analysis of the STELLAR Trial). *Am J Cardiol.* 2005; 95: 1314-9.
22. Ángel Sanz Granda. Rosuvastatina: efectividad y eficiencia. *Estudios de Farmacoeconomía.* En: <http://www.efaeco.8m.net>

La Hoja de Evaluación Terapéutica es una publicación dirigida y abierta a los profesionales sanitarios de la Región de Murcia, cuyo objetivo es proporcionar información objetiva y contrastada sobre medicamentos. Cualquier interesado en enviar su correspondencia, trabajos y/o sugerencias, puede dirigirse a los Servicios de Farmacia de su Gerencia de Área o al servicio de Gestión Farmacéutica del SMS.

La evaluación y clasificación del medicamento estudiado se ha realizado con la información disponible hasta el momento de la edición de este documento.

Comité editorial: Amelia de la Rubia Nieto; Francisco Manuel Sánchez Rodríguez, Eduardo Salas Martín, Isabel Susana Robles García, Montserrat Llopis Fernández, Josep Pastor Cano, Juan Miguel Bernal Montañés, Juan Carlos Ruiz Ramírez, Francisco Valiente Borrego, Rafael Herrero Delicado, Ana Aranda García.

Versión extendida de la Hoja de Evaluación de Medicamentos editada por el Servicio Murciano de Salud.

ISSN: 1887-228X □

Depósito Legal: D.L. 1818-2006

Diseño y Maquetación: Comité editorial y Publicidad Líquida.