

Rosuvastatina: ¿Astronomía o astrología?

Carlos Rodríguez Moreno

Doctor en medicina y cirugía, especialista en Farmacología Clínica. Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela

Carmen Durán Parrondo

Doctora en farmacia, especialista en Farmacia Hospitalaria. Farmacéutica de Atención Primaria, CS Fontiñas, Santiago de Compostela

Cad Aten Primaria
Año 2010
Volume 17
Páx. 125-130

RESUMEN

Resumen: La rosuvastatina es la última estatina comercializada en nuestro país. A pesar de su agresiva campaña de mercado su evaluación clínica tiene importantes carencias: sólo ha demostrado mejorar el perfil lipídico pero no ha sido evaluada frente a otras estatinas en cuanto a variables clínicas de pronóstico cardiovascular. Su evaluación en variables clínicas se ha realizado frente a placebo y además de que sus ventajas frente a éste son de escasa relevancia clínica, su principal ensayo en este campo ha sido duramente criticado por importantes carencias metodológicas. Por tanto no ha demostrado tener mejor relación beneficio/riesgo que las estatinas clásicas.

Palabras clave: Drug evaluation, cardiovascular drugs, Hypolipidemic drugs

INTRODUCCIÓN

La rosuvastatina es la última estatina comercializada en nuestro país. Aunque la sensatez de nuestros médicos la mantiene en un segundo plano de prescripción, la agresiva campaña de mercado y la controversia internacional acerca de su principal ensayo, el Júpiter, da pertinencia a una revisión de su lugar en terapéutica.

Los argumentos para su promoción por el fabricante son su potencia (necesita menos dosis para conseguir el mismo grado de descenso de LDL colesterol), el ya consabido pleiotropismo de las estatinas y un proyecto de evaluación clínica (con el sugestivo nombre de Galaxy) que recuerda al de la atorvastatina, que cómo aquél, está basado en variables subrogadas, que como aquél, tiene varios ensayos clínicos con resultados decepcionantes que cómo aquél, incluye un ensayo clínico inadecuado y convenientemente interrumpido por unos resultados "inesperadamente favorables" y que como aquél, viene apoyado en un impresionante despliegue de mercado.

1.- EL ARGUMENTO DE LA POTENCIA

Este argumento es claramente falaz pues intenta confundirnos mezclando

terminología popular con terminología técnica. Incluso en foros técnicos, científicos y médicos la mayoría empleamos coloquialmente el término potente como sinónimo de activo, eficaz y eso no es técnicamente correcto: en farmacología la potencia no es más que el desplazamiento hacia la izquierda (a lo largo del eje de la dosis) de la curva dosis-respuesta de un fármaco (Figura 1): la morfina es más potente (10 mg) que la meperidina (100 mg) pero menos que el fentanilo (0,1 mg). Pero los tres son igualmente activos o eficaces para el efecto analgésico y para los efectos indeseados (mismo efecto máximo, o nivel alcanzado en el eje de vertical, respuesta, de la curva dosis-respuesta); y por eso diríamos que esas serían las dosis equipotentes, es decir, las que consiguen el mismo efecto farmacológico. Por tanto, lo correcto es comercializar especialidades con dosis equipotentes: una ampolla (0.1 mg) de fentanilo alcanza el mismo efecto analgésico que una ampolla (10 mg) de morfina y que una ampolla (100 mg) de meperidina; y también el mismo grado de depresión respiratoria, sedación, y otros efectos indeseados. La potencia no es importante desde un punto de vista clínico y terapéutico, la actividad o eficacia, sí lo es (por ejemplo la indometacina, 25 mg de dosis terapéutica, es más potente que la meperidina y sin embargo proporciona menor actividad analgésica). Esto, asumiendo que se hace lo correcto, esto es: comparar dosis equipotentes. Ahora bien, ¿qué pasa si comercializo la morfina en ampollas de 30 mg y la promociono como más "potente" (como sinónimo de mayor actividad) que meperidina en cuanto al efecto analgésico? Pues que será cierto porque estoy dando tres veces la dosis equipotente de meperidina. Esta es una estrategia muy frecuente en algunos campos de la investigación clínica comercial como el de los analgésicos y en especial el de los aines: si el objetivo es demostrar eficacia frente a un control utilizo dosis altas y si el objetivo es demostrar menor gastrolesividad (efecto indeseado directamente relacionado con el efecto terapéutico y con la dosis), empleo en el ensayo dosis bajas y no equipotentes.

Por tanto, la potencia no sólo no es importante sino que es un elemento que puede ser utilizado para inducir de forma deliberada confusión respecto a los efectos comparativos de medicamentos del mismo grupo. ¿Es esto lo que ha pasado con la rosuvastatina? ¿Ha sido comercializada a dosis no equipotentes respecto a las otras estatinas y por tanto

Correspondencia

Carlos Rodríguez Moreno

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Clínico Universitario 15706
Santiago de Compostela. carlos.rodriguez.moreno@sergas.es

puede bajar más el LDL colesterol pero también producir más efectos indeseados? Con certeza sólo puede saberlo el propio fabricante que dispone de los resultados de todos los estudios dosis-respuesta comparativa con diferentes estatinas pero existen algunos indicios de que puede haber sido así:

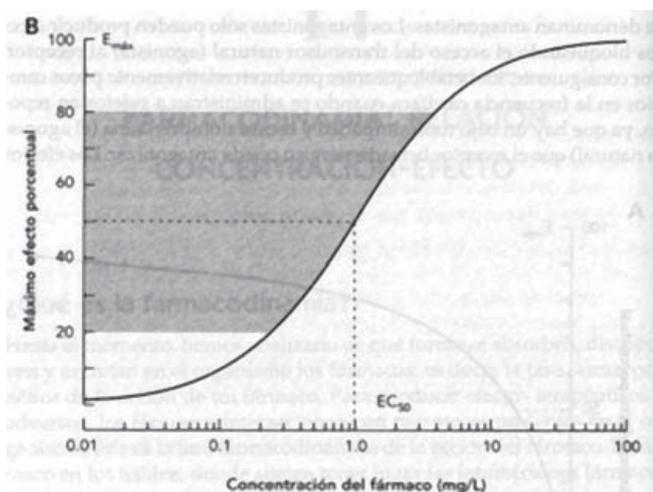


FIGURA 1

Curva dosis-respuesta de un fármaco

Su comercialización recibió amplias críticas basadas en sospechas de inaceptable toxicidad^{1,2}. La oposición a la aprobación de la rosuvastatina estaba basada en la información que AstraZeneca entregó a la FDA (Food and Drug Administration) para solicitar su aprobación. En ella se hablaba de dos casos de fallo renal y uno de insuficiencia renal; en esos casos los pacientes también presentaban proteinuria y hematuria, signos precoces de toxicidad renal. También hubo un número significativo de pacientes que presentaron proteinuria y/o hematuria y que no llegaron a tener insuficiencia renal. Además de la toxicidad renal, que no se ha documentado con otras estatinas, la rosuvastatina es la única estatina en la que se documentaron casos de rhabdomiolisis antes de su aprobación. Ni siquiera la cerivastatina, que se retiró del mercado después de 31 casos de rhabdomiolisis que terminaron en la muerte de los pacientes, había provocado ni un solo caso de rhabdomiolisis antes de ser aprobada. Debido a esto el fabricante ya no comercializa en España las presentaciones con dosis de 40 y 80 mg (dosis que tomaban todos los pacientes en los que se detectó la toxicidad mencionada) pero nos da una idea de que la toxicidad de la rosuvastatina puede estar muy cerca de las dosis habitualmente utilizadas. En Canadá y EE.UU. desde que se ha comercializado la rosuvastatina se han documentado 3 casos de fallo renal, en todos los casos los pacientes estaban tomando dosis bajas de 10 mg; dos casos de daño renal, uno tomaba 10 mg y el otro paciente 20 mg; 3 casos de hematuria, dos de ellos estaban tomando dosis de 10/20 mg; 3 casos de rhabdomiolisis, dos de ellos con dosis de 20/40 mg 2.

Posteriormente fue publicado un análisis de los efectos adversos de la rosuvastatina comunicados a la FDA comparados con los de la atorvas-

tatina, la cerivastatina, la simvastatina y la pravastatina, durante el primer año de su introducción en el mercado farmacéutico analizando la tasa de notificaciones según el número de prescripciones³. Los principales problemas comparados fueron rhabdomiolisis, proteinuria, nefropatía e insuficiencia renal y en el análisis secundario se incluyeron la toxicidad hepática y muscular, pero sin rhabdomiolisis. Se observó que la rosuvastatina, en comparación con las demás estatinas, presentaba mayor riesgo de estos efectos adversos principales y de toxicidad hepática y muscular. Los casos registrados se observaron preferentemente al inicio del tratamiento y con dosis moderadas.

Estos datos deben ser tomados con cautela porque son análisis muy indirectos y tienen las limitaciones inherentes a un sistema de notificación espontánea de reacciones adversas pero nos permiten recomendar la misma cautela antes de incorporar este nuevo medicamento como una alternativa de primera línea y sospechar que dar rosuvastatina a dosis bajas no es bajar más el LDL con mayor seguridad sino el equivalente a utilizar dosis altas de estatinas. Si mañana (o ayer) nos recomiendan un nuevo diurético de asa que con dosis de 2 mg induce una diuresis comparable a 40 mg de furosemida, habrá que esperar con toda seguridad que la hipopotasemia que induce sea también equiparable; lo contrario sería una ingenuidad.

2.- LA EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

La estrategia comercial del fabricante de rosuvastatina, que implica una inversión de 100,000 millones de dólares¹ para el primer año se basa en un plan de evaluación clínica denominado Galaxy (<http://www.galaxyprogramme.org/>) que consta de 22 ensayos clínicos (y que ha dado lugar a, como mínimo, el doble de publicaciones) de calidad, amplitud, resultados y relevancia variables y orientados a diferentes objetivos pero que, básicamente, utilizan variables subrogadas o intermedias basadas en la argumentación siguiente: la rosuvastatina puede modificar un perfil lipídico aterogénico y otros marcadores de inflamación lo que conllevará una disminución de la aterosclerosis y por tanto un mejor pronóstico cardiovascular. Sin embargo, el programa sólo resulta equilibrado desde un punto de vista comercial y de consumo de recursos ya que consta de 14 estudios orientados a valorar de forma algo redundante el efecto de rosuvastatina sobre el perfil lipídico y marcadores de inflamación, 5 orientados a valorar su efecto sobre la placa de ateroma a nivel carotídeo y coronario y sólo incluye 3 ensayos (Aurora, Corona y Júpiter) donde se valoran por fin variables clínicas importantes como acontecimientos cardiovasculares y mortalidad.

Los resultados de este programa, en nuestra opinión son modestos e insuficientes ya que sólo pueden considerarse satisfactorios en el primer objetivo y quizás de manera menos clara en el segundo pero fallan en demostrar efecto relevante sobre acontecimientos cardiovasculares y sobre la mortalidad cardiovascular y total. Así por ejemplo, el AURORA⁴ en pacientes en hemodiálisis y el CORONA⁵ en pacientes con fallo cardiaco no encontraron mejoría de los pacientes a tratamiento con rosuvastatina

en cuanto a acontecimientos cardiovasculares y en cuanto a la mortalidad. Además otro ensayo con rosuvastatina en insuficiencia cardíaca llevado a cabo por el prolífico grupo independiente italiano, GISSI, también concluyó con resultados negativos para rosuvastatina⁶.

3.- EL ENSAYO JÚPITER

Y respecto al último, el Júpiter, lo más benevolente que podemos decir de él es que es un ensayo controvertido. Se trata de un ensayo diseñado para valorar el efecto de 20 mg de rosuvastatina frente a placebo en 18000 pacientes sin antecedentes coronarios o cardiovasculares, LDL-C menor de 130 mg/dl (3.4 mmol/l) y niveles de proteína C reactiva por encima de 2 mg/l. La variable principal fue compuesta por IAM, ictus, revascularización, hospitalización por angor inestable y muerte cardiovascular. El ensayo fue interrumpido de forma prematura (media de 2 años) comunicando una razón de riesgos para la variable principal de 0,56 (0,46-0,69 IC 95%).

A pesar del bombo de su presentación y difusión y de los elogios que ha recibido la rosuvastatina, en la literatura se encuentran abundantes críticas a este estudio⁷⁻¹¹ y tan desprestigiado está que, el último metaanálisis publicado con el objetivo de analizar el efecto de las estatinas en prevención primaria (y que demuestra una vez más que no hay efecto beneficioso sobre la mortalidad), hace dos análisis independientes, incluyendo o no el JUPITER, y lo justifica en que las conclusiones y resultados de este ensayo no son fiables¹². Veamos qué se critica del Júpiter:

1.- La misma interrupción del ensayo: Es bien conocido que interrumpir anticipadamente el estudio cuando hay resultados positivos es una estrategia frecuente en los ensayos promocionados por los fabricantes. También ha sido demostrado que los ensayos interrumpidos prematuramente muestran un mayor efecto del grupo evaluado que los ensayos no interrumpidos y que ese efecto es independiente de que existan o no reglas estadísticas de interrupción preestablecidas¹³.

Es cierto que es aceptable, e incluso conveniente, que todos los ensayos tengan unas normas preestablecidas para interrumpir un ensayo si se demuestra antes de finalizar que no es ético mantener el tratamiento en uno de los dos grupos. Sin embargo, en el ensayo Júpiter estas reglas, si existían, no aparecen especificadas en la descripción publicada del protocolo¹⁴ y no ha sido aclarado que variable y qué valor inesperado de la misma motivó esta interrupción, aunque oficialmente se menciona una “inequívoca reducción en la mortalidad cardiovascular”.

2.- La razón aducida para la interrupción: Aquí surge la primera incongruencia: si la razón de interrumpir el ensayo es “inequívoca reducción en la mortalidad cardiovascular”, ¿por qué no aparecen los valores

de mortalidad cardiovascular en ambos grupos en la publicación original¹⁵ ni en el texto? Dada esta sorprendente omisión, al lector no le queda otro remedio que calcularlos él mismo a partir de la tabla de resultados (ver tabla 1). Restando del valor de la variable combinada (IAM, ictus o muerte cardiovascular) (157 vs. 83) los valores de IAM no mortal (62 vs. 22) más los de ictus no mortal (58 vs. 30)... sí, a nosotros también nos sale la “inequívoca” diferencia de 37 muertes cardiovasculares en el grupo placebo frente a 31 en el grupo de rosuvastatina lo que es una diferencia irrelevante en un ensayo con 18000 pacientes seguidos durante 2 años y que además no es estadísticamente significativa¹⁶. Pero es todavía más sorprendente: lo metodológicamente correcto es hablar de mortalidad cardiovascular, basando ésta en las variables previstas en el estudio, es decir, sólo de las variables contenidas en la variable principal combinada del estudio (IAM e ictus). Así que si restamos los IAM no mortales del total de IAM y los ictus no mortales del total de ictus (ver tabla 2), nos aparece la mortalidad cardiovascular del estudio, que es igual en ambos grupos (12), y por tanto no entendemos que sea ésta “la razón inequívoca para interrumpir el ensayo”

TABLA 1

Tabla de resultados del Júpiter

End Point	Rosuvastatin (N=8901)		Placebo (N=8901)		Hazard Ratio (95% CI)
	No. of Patients	Rate per 100 person-yr	No. of Patients	Rate per 100 person-yr	
Primary end point	142	0.77	251	1.36	0.56 (0.46-0.69)
Nonfatal myocardial infarction	22	0.12	62	0.33	0.35 (0.22-0.58)
Any myocardial infarction	31	0.17	68	0.37	0.46 (0.30-0.70)
Nonfatal stroke	30	0.16	58	0.31	0.52 (0.33-0.80)
Any stroke	33	0.18	64	0.34	0.52 (0.34-0.79)
Arterial revascularization	71	0.38	131	0.71	0.54 (0.41-0.72)
Hospitalization for unstable angina	16	0.09	27	0.14	0.59 (0.32-1.10)
Arterial revascularization or hospitalization for unstable angina	76	0.41	143	0.77	0.53 (0.40-0.70)
Myocardial infarction, stroke, or confirmed death from cardiovascular causes	83	0.45	157	0.85	0.53 (0.40-0.69)
Death from any cause					
Death on known date	190	0.96	235	1.19	0.81 (0.67-0.98)
Any death	198	1.00	247	1.25	0.80 (0.67-0.97)

Autorizada a publicación por MMS. Copyright © [2008] Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Tomada de: Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med. 2008;359:2195-2207

TABLA 2

Cálculo de la mortalidad cardiovascular en el ensayo Júpiter

	Rosuvastatina	Placebo
IAM fatal	31-22 (9)	68-62 (6)
Ictus fatal	33-30 (3)	64-58 (6)
total muerte CV	12	12

Además, la diferencia de mortalidad cardiovascular calculada por ambos métodos nos proporciona otra sorpresa: Si la mortalidad por IAM + ictus es 12 en ambos grupos y la mortalidad cardiovascular total 37 vs. 31, está claro que hay 25 muertes en el grupo placebo y 19 en el grupo de rosuvastatina cuyos diagnósticos no aparecen en los resultados del estudio y sobre los que no se comenta nada (¿muerte súbita sin diagnóstico de IAM? ¿Roturas de aneurisma? ¿Otras razones?

3.- Mas aspectos chocantes de la interrupción: Si miramos con detenimiento los resultados en el momento de la interrupción y descartamos los componentes de la variable menos relevantes, porque no son acontecimientos sino decisiones médicas (revascularización y hospitalización), quedándonos con los acontecimientos cardiovasculares importantes (infarto, ictus y muerte cardiovascular), observamos que, aunque hay grandes diferencias entre el grupo tratado y el grupo control (83 vs. 157 y como hemos visto éstas diferencias son sólo en acontecimientos no mortales), la realidad es que un ensayo con 18000 pacientes fue interrumpido cuando sólo habían ocurrido 240 acontecimientos. ¿Por qué tanta prisa si cómo hemos visto la mortalidad cardiovascular es similar?

4.- La posible razón de la interrupción. Posiblemente, la razón real para la interrupción, sea un previsible resultado negativo del ensayo respecto a mortalidad cardiovascular y global. En la primera publicación del ensayo¹⁷ se observa (ver figura 2) que las curvas de mortalidad por todas las causas iban convergiendo lo que su-

giere que de haber seguido el ensayo hubieran desaparecido las diferencias o por lo menos es una posibilidad. Curiosamente, en una posterior publicación de los resultados del ensayo, realizada para refutar todas estas críticas¹⁸, las curvas de mortalidad global aparecen truncadas justo en el 4 año de forma que la sección donde aparecía la convergencia ha desaparecido (ver figura 3)

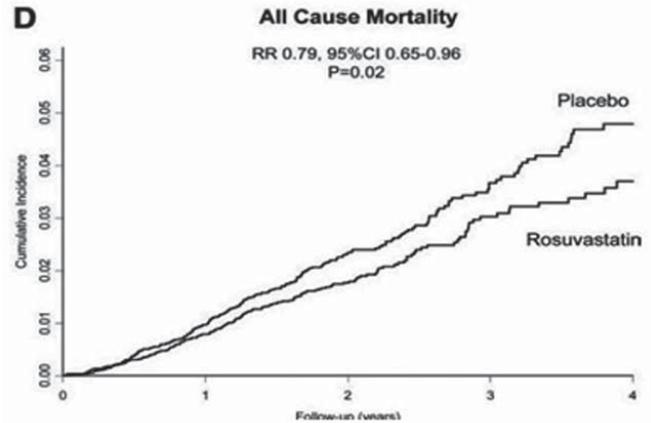


FIGURA 3

Curvas de mortalidad por todas las causas (ensayo Júpiter, publicación de defensa¹⁸)

Autorizada a publicación por MMS. Copyright © [2008] Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Tomada de: Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med. 2008;359:2195-2207

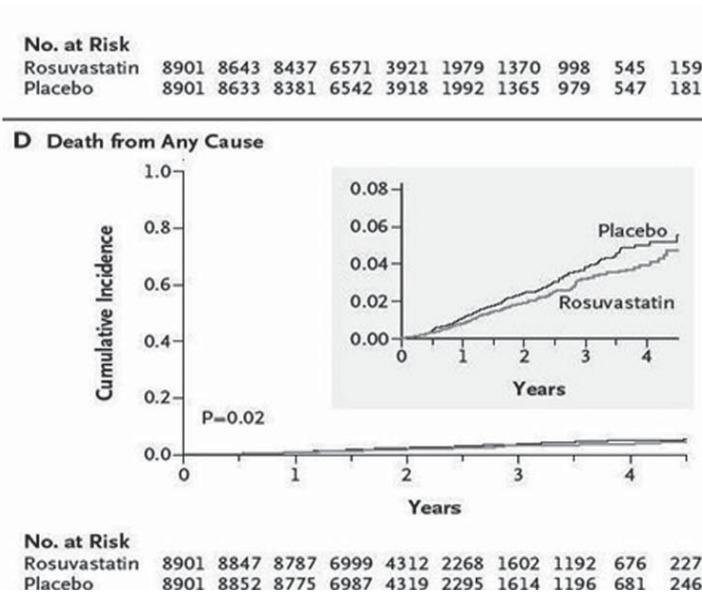


FIGURA 2

Curvas de mortalidad por todas las causas (ensayo Júpiter, primera publicación¹⁷).

Autorizada a publicación por MMS. Copyright © [2008] Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Tomada de: Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med. 2008;359:2195-2207

5.- La plausibilidad de los resultados. La discrepancia entre, ausencia de efecto en mortalidad cardiovascular y un fuerte efecto protector sobre los mismos acontecimientos cardiovasculares no mortales, tiene una difícil explicación clínica y sugiere un importante sesgo en la recogida y análisis de los datos. Además, hay otros datos chocantes: la razón entre IAM fatales (9 para rosuvastatina, 6 para placebo) y no fatales (22 para rosuvastatina y 62 para placebo) es sorprendentemente baja y nos da unas cifras de letalidad que son difícilmente creíbles sobre todo las del grupo placebo, 29% (9/22+9) en el grupo de rosuvastatina y 8,8% (6/62+6) en el grupo placebo cuando es extraordinaria una letalidad del IAM por debajo de 40%¹⁹). Por mucho que hayan variado las cosas desde 1999 (ver proyecto WHOMONICA¹⁹), la letalidad del IAM en el grupo placebo no es creíble. Si lo fuera, demuestra que la rosuvastatina triplica la letalidad del IAM y ésta diferencia es estadísticamente significativa.

6.- la relevancia de los resultados: Aunque aceptáramos como ciertos los resultados sobre acontecimientos cardiovasculares (y los autores expresan los resultados de forma impactante como razón de riesgos), es bien sabido que la combinación ensayo muy grande (aumento importante del poder estadístico de tal forma que para casi cualquier diferencia puede conseguirse significación estadística)

ca) y presentación de medidas de riesgo relativo, proporciona una impresión magnificada. Si analizamos el riesgo absoluto (lo que nos da una mejor perspectiva del impacto sanitario de la intervención) vemos que de cada 100 personas en el grupo control 1,36 experimentan un acontecimiento cardiovascular y la rosuvastatina transformaría ese riesgo en 0,77 acontecimientos. 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 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.

7.- El papel de la proteína C reactiva. Utilizar la proteína C reactiva como marcador de riesgo cardiovascular es un tema muy controvertido por diferentes razones que van más allá del objetivo de este boletín. "The Emerging Risk Factors Collaboration", grupo que aglutina a los autores de muchos de los estudios prospectivos de enfermedades cardiovasculares publicados, generó en 2007 una base de datos con registros de 1.100.000 pacientes. Con el soporte financiero de la British Heart Foundation recientemente han publicado un meta-análisis²⁰, donde exponen sus conclusiones sobre la relación de la PCR y la enfermedad cardiovascular. El metaanálisis es de gran tamaño, utilizando los datos de 22124 pacientes con medidas seriadas y sin patología cardiovascular. En su discusión los autores concluyen que, aunque algunos indicadores relacionados con la inflamación están asociados con la enfermedad cardiovascular, la mayor parte de esta asociación depende de los factores de riesgo convencionales y del fibrinógeno, es decir sería otro marcador de esos factores de riesgo. Por otra parte, son necesarios más estudios, orientados específicamente a identificar y valorar el papel de los indicadores de inflamación en general y de la PCR en particular, en la enfermedad cardiovascular, en especial como método de ajuste más fino a la hora de enfocar el abordaje de pacientes de riesgo leve y moderado.

Por tanto, según estos análisis críticos del Júpiter, parece claro que en este ensayo no hay diferencias ni en la mortalidad cardiovascular ni en la mortalidad global, los resultados sobre acontecimientos cardiovasculares no son creíbles debido a importantes inconsistencias, la mortalidad cardiovascular en ambos grupos es extraordinariamente baja y la interrupción del ensayo es claramente impropia. Lo que nos preguntamos es, si con todos estos sesgos, este ensayo debería haber empezado alguna vez y volvemos a comprobar el extraordinario cuidado que hay que tener al aceptar las conclusiones de estudios directamente financiados por el fabricante del medicamento a prueba.

4.- CONCLUSIONES

No queremos evitar mencionar el sarcasmo de un editorialista del *Lancet* que mencionaba que el proyecto Galaxy, a pesar de lo hiperbólico de su nombre y de su presentación, es un proyecto con una lógica más astrológica que astronómica¹. Hasta la fecha lo único que ha de-

mostrado la rosuvastatina ha sido que puede mejorar el perfil lipídico y disminuir la progresión (pero no revertir) de la placa de aterosclerosis y no sabemos todavía a qué coste en efectos indeseables.

Es importante no perder el norte y recordar que no tratamos a nuestros pacientes con estatinas para bajarles el colesterol sino para conseguir un mejor pronóstico cardiovascular. El descenso del colesterol, la PCR, la propia aterosclerosis, el grosor de la íntima carotídea, etc., son marcadores o factores de riesgo de esas complicaciones cardiovasculares y por tanto son objetivos intermedios, subrogados, con valoración de laboratorio u otras técnicas diagnósticas mientras que disminuir las complicaciones cardiovasculares es el objetivo final, de valor sanitario, que se objetiva mediante la clínica. Hay innumerables ejemplos en terapéutica que nos demuestran que aunque el objetivo intermedio se relacione con el final no siempre disminuir aquél consigue mejorar éste, y hay ejemplo cercanos recientes como el caso del ezetimibe, con un mecanismo de acción sugestivo y novedoso pero para el que los ensayos clínicos han sido incapaces de demostrar un efecto beneficioso en las complicaciones cardiovasculares. Por tanto, sí importa qué estatina utilizamos, e importan menos las diferencias entre ellas sobre objetivos intermedios mientras no se demuestre que se acompañan de un mayor beneficio cardiovascular. Las estatinas que mejor han demostrado que son capaces de disminuir las complicaciones cardiovasculares en pacientes de riesgo con niveles altos de colesterol son la simvastatina y la pravastatina y siguen siendo además la elección más eficiente en ésta indicación.

Parece pertinente incluir aquí las conclusiones a las que llega la guía elaborada por el sistema extremeño de salud siguiendo la metodología Grade sobre la rosuvastatina²¹: "Aunque rosuvastatina ha mostrado bajar el col-LDL más que las demás estatinas a igualdad de dosis, manteniendo aproximadamente igual el col-HDL:

- 1) no ha demostrado beneficios de resultados en salud frente a estatinas (porque no se dispone de estudios);
- 2) hay algunos beneficios de resultados en salud de rosuvastatina frente a placebo que son clínicamente irrelevantes en prevención primaria, y aún más irrelevantes en prevención secundaria;
- 3) los riesgos añadidos son similares a los de las estatinas con las que se ha comparado".

Nosotros añadimos que en comparación con otras estatinas como simvastatina y pravastatina, la falta de experiencia de uso y las dudas sobre si su mayor potencia se reflejará también sobre la toxicidad le otorgan una peor relación beneficio/riesgo y que su mucho mayor coste devienen en una inaceptable relación beneficio/riesgo/coste

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Editorial. The statin wars: why AstraZeneca must retreat. *Lancet* 2003; 362:1341.
- 2.- Anónimo Do not use rosuvastatin Worst Pills, Best Pills 2004; 10:17-19.

- 3.- Alsheikh-Ali A, Ambrose M, Kuvin J. y cols. The Safety of Rosuvastatin as Used in Common Clinical Practice: A Postmarketing Analysis. *Circulation* 2005;111:3051-7
- 4.- Fellström B, Zannad F, Schmieder R et al. Effect of rosuvastatin on outcomes in chronic haemodialysis patients – design and rationale of the AURORA study. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2005;6:9.
- 5.- Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V et al. Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure. *N Eng J Med* 2007; 357: 2248-61
- 6.- Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al; GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372:1231-9.
- 7.- Donner-Banzhoff N, Sönnichsen A. Statins and primary prevention of cardiovascular events. *BMJ*. 2008;337:2576.
- 8.- Nissen SE. The Jupiter trial: key findings, controversies and implications. *Curr Cardiol Rep*. 2009;11:81-2.
- 9.- Vaccarino V, Bremner JD, Kelley ME. JUPITER: a few words of caution. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2:286-8.
- 10.- de Lorgeril M, Salen P, Abramson J et al. Cholesterol lowering, cardiovascular diseases, and the Rosuvastatin-Jupiter controversy. *Arch Intern Med* 2010; 170:1032-6.
- 11.- Editorial. Cholesterol lowering therapy for primary prevention. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1007-8.
- 12.- Ray KK, Seshasai SRK, Erqou S, Sever P et al. Statin and all-cause mortality in high-risk primary prevention. *Arch Intern Med* 2010;170:1024-31.
- 13.- Bassler D, Briel M, Montori VM, et al; STOPIT-2 Study Group. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. *JAMA*. 2010;303:1180-7.
- 14.- Ridker PM; JUPITER Study Group. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation*. 2003;108:2292-2297.
- 15.- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195-2207.
- 16.- Chan PS, Nallamothu BK, Hayward RA. Rosuvastatin in patients with elevated C-reactive protein [letter]. *N Engl J Med*. 2009;360:1039.
- 17.- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195-207.
- 18.- Ridker PM. The JUPITER trial: results, controversies and implications for prevention. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2:279-85.
- 19.- Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHOMONICA project populations: monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet*. 1999;353:1547-57
- 20.- Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, Danesh J. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010; 375:132-40.
- 21.- <http://rincondocentemfyc.files.wordpress.com/2010/06/20100514-henm-rosuvastatina-c.pdf>

Fuentes de financiación: no financiado

Posibles conflictos de interés:

Carlos Rodríguez Moreno ha solicitado y recibido ayudas para viajes a congresos de los MIR de su servicio hospitalario, ha recibido honorarios por conferencias y cursos impartidos, ha recibido libros y suscripciones a revistas médicas a nombre de su servicio hospitalario y ha recibido regalos menores como material fungible de oficina (bolígrafos, cuadernos, calendarios, etc.) de varias compañías farmacéuticas multinacionales (GSK, MSD Sanofi-Aventis, Pfizer) y nacionales (Menarini, Davur y Belmac). Trabaja en temas de uso racional de medicamentos para el sistema público de salud.