



NOVEDADES SOBRE ESTATINAS: ROSUVASTATINA Y PITAVASTATINA

Amelia Troncoso Mariño,¹ Carlos Martín Cantera²

¹Farmacéutica especialista en farmacia hospitalaria. Unidad de Coordinación y estrategia del Medicamento Institut Català de la Salut.

²Medico especialista en medicina familiar y comunitaria. ABS Passeig de Sant Joan. Institut Català de la Salut. Profesor asociado de Medicina, Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona

Resumen

Las estatinas son los fármacos de elección en el tratamiento de la hipercolesterolemia. Actualmente, en el mercado hay siete estatinas: atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, simvastatina, lovastatina, rosuvastatina y pitavastatina. Las dos últimas se han comercializado en España en los últimos dos años.

En cuanto a la rosuvastatina y la pitavastatina, a pesar de que se comercializan en otros países desde el 2003, la evidencia es escasa o nula en términos de prevención de la morbimortalidad cardiovascular. El perfil de seguridad de ambas estatinas es parecida al del resto de estatinas y se ha detectado una incidencia más alta de mialgias asociada al uso de dosis altas de rosuvastatina. La pitavastatina, como la pravastatina, se metaboliza mínimamente por el citocromo P450 y no parece que sean sustratos ni inhibidores de la glicoproteína P, pero, aún así, se han descrito casos de interacciones farmacológicas que hacen que sea necesario disminuir la dosis o suspender el tratamiento.

En lo referente al coste del tratamiento, con dosis equipotentes, la pitavastatina es la estatina con un coste asociado más alto. La simvastatina continúa siendo la estatina más eficaz y una de las que presenta más evidencia científica.

Palabras clave: inhibidores de la HMG-CoA reductasa, estatinas, hipercolesterolemia, rosuvastatina, pitavastatina.

Introducción

Las estatinas han mostrado su utilidad para disminuir la concentración de colesterol total (CT) y colesterol LDL (c-LDL). Actúan inhibiendo la síntesis hepática de colesterol al bloquear la enzima hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa implicado en la síntesis del precursor metabólico del colesterol. Como consecuencia, estos fármacos disminuyen sobre todo la concentración plasmática de CT y c-LDL, y tienen un efecto más moderado a la hora de disminuir la concentración de triglicéridos y aumentar la concentración de colesterol HDL.¹

Pero la verdadera importancia de estos fármacos hipolipemiantes tiene que ver con el beneficio último que su uso reporta en la disminución del riesgo de sufrir acontecimientos cardiovasculares.²

Desde el año 2009 se han comercializado en España dos nuevas estatinas: la rosuvastatina (comercializada el 2009) y la pitavastatina (comercializada el 2011). Ambos fármacos comparten el mecanismo de acción del resto de estatinas, es decir, inhiben de manera competitiva y selectiva la enzima HMG-CoA reductasa, la enzima responsable de la conversión del 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A a mevalonato, uno de los precursores del colesterol.^{3,4} La rosuvastatina y la pitavastatina están indicadas para reducir la concentración alta de CT y c-LDL en pacientes con hipercolesterolemia primaria. Además, la rosuvastatina está indicada en la prevención de acontecimientos

Tabla 1. Reducción previsible de la concentración de c-LDL

Principio activo	Dosis	Porcentaje de reducción de la concentración de c-LDL respecto al valor inicial	Principio activo	Dosis	Porcentaje de reducción de la concentración de c-LDL respecto al valor inicial
Atorvastatina	10 mg	39%	Simvastatina	5 mg	26%
	20 mg	43%		10 mg	30%
	40 mg	50%		20 mg	38%
	80 mg	60%		40 mg	41%
Fluvastatina	20 mg	22%	Pitavastatina ⁴	80 mg	47%
	40 mg	25%		1 mg	33%
	80 mg	36%		2 mg	38%
Lovastatina	10 mg	21%	Rosuvastatina	4 mg	47%
	20 mg	27%		5 mg	45%
	40 mg	31%		10 mg	52%
	80 mg	40%	20 mg	55%	
Pravastatina	10 mg	22%		40 mg	63%
	20 mg	32%			
	40 mg	34%			
	80 mg	37%			

cardiovasculares mayores en pacientes considerados de alto riesgo a partir de un primer acontecimiento cardiovascular³

Este número del *Boletín* pretende revisar brevemente las principales novedades referentes a las estatinas que han surgido en los últimos años, sobre todo en cuanto a las dos últimas estatinas comercializadas: la rosuvastatina y la pitavastatina.

Farmacocinética

En relación con su farmacocinética, la **rosuvastatina** presenta una biodisponibilidad oral del 20% y llega a la $C_{\text{máx}}$ 3-5 horas después de su administración. Se metaboliza principalmente por el citocromo CYP2C9; el porcentaje de unión a proteínas plasmáticas es alto (90%) y un 90% se excreta casi inalterada en heces. Finalmente, presenta una semivida de eliminación plasmática de 19 horas.⁵

Por su parte, la **pitavastatina** presenta una biodisponibilidad oral del 51% y llega a la $C_{\text{máx}}$ 12 horas después de su administración. Se metaboliza mínimamente por el CYP2C9; el porcentaje de unión a proteínas plasmáticas es alto (99%) y un 79% se excreta casi inalterado en heces. Finalmente, presenta una semivida de eliminación plasmática de 12 horas.⁶

Eficacia

Los ensayos clínicos con algunas estatinas han demostrado su utilidad en la prevención de acontecimientos mortales y no mortales en los pacientes con cardiopatía isquémica previamente establecida. Sin embargo, la disminución de la morbimortalidad coronaria, cardiovascular y global en la prevención primaria (pacientes sin cardiopatía isquémica establecida) es mucho más controvertida.⁷

Las estatinas tienen una curva dosis-respuesta no lineal, de forma que su efecto de disminución de la concentración plasmática de c-LDL no se incrementa proporcionalmente con la dosis. Así, las dosis altas de

estatinas reducen moderadamente la concentración de c-LDL, a costa de un incremento de la toxicidad asociada. Se asume que todas las estatinas presentan la misma capacidad de reducir la concentración plasmática de c-LDL cuando se emplean a dosis consideradas equipotentes.⁸ No hay ninguna prueba que una reducción más alta de la concentración de c-LDL se traduzca en una mayor reducción de la morbimortalidad cardiovascular.⁹ Los porcentajes de reducción de la concentración de c-LDL se muestran en la tabla 1.¹⁰

Eficacia de la rosuvastatina

Varios estudios han demostrado la potencia de la rosuvastatina para disminuir la concentración de c-LDL. Aun así, a pesar de que este fármaco se comercializa en los EE.UU. desde el 2003, todavía no hay ningún ensayo que haya analizado variables de morbimortalidad en pacientes hipercolesterolémicos.¹¹ Hay tres ensayos clínicos aleatorizados que estudian la reducción de la morbimortalidad causada por la rosuvastatina, en comparación con un placebo, en pacientes normocolesterolémicos: JUPITER,¹² CORONA¹³ y GISSI-HF.¹⁴

En el estudio JUPITER, 17.802 hombres y mujeres aparentemente sanos, normocolesterolémicos y con una concentración de proteína C reactiva (PCR) de alta sensibilidad ≥ 2 mg/l, se asignaron aleatoriamente al grupo de tratamiento con rosuvastatina 20 mg o al grupo tratado con un placebo.¹² El protocolo fijaba una duración de 5 años, pero el estudio se interrumpió a los 1,9 años. La variable principal (combinación de infarto de miocardio [IAM], accidente cardiovascular [ACV], revascularización arterial, hospitalización por angina inestable y muerte por causas cardiovasculares) disminuyó un 0,59% por cada año en riesgo absoluto, pero debido a las diferencias en las complicaciones no mortales. Este estudio ha planteado dudas metodológicas debido a los criterios de inclusión: participantes aparentemente sanos, con una concentración normal de c-LDL pero con cifras altas de PCR de alta sensibilidad (≥ 2 mg/l). En este sentido, el uso de la PCR como marcador de riesgo cardiovascular ha sido cuestionado, atendido su escaso valor predictivo.

En el estudio CORONA, 5.011 pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica de grado II-IV en la escala de la New York Heart Association (NYHA), de origen

isquémico y con una fracción de eyección inferior al 40%, se asignaron aleatoriamente al grupo de tratamiento con 10 mg de rosuvastatina o al grupo tratado con un placebo, durante 2,7 años. Después de este tiempo no se encontró ninguna diferencia en la variable principal (combinación de muerte cardiovascular, IAM no mortal y ACV no mortal).¹³

En el estudio GISSI-HF, 4.574 pacientes con insuficiencia cardíaca de grado II-IV en la escala de la NYHA se asignaron aleatoriamente al grupo de tratamiento con rosuvastatina 10 mg o al grupo tratado con placebo. La variable principal fue el tiempo transcurrido hasta la defunción y el tiempo transcurrido hasta la defunción o el ingreso hospitalarios por causas cardiovasculares. Después de un seguimiento de 3,9 años no hubo ninguna diferencia significativa entre los pacientes tratados con rosuvastatina y los tratados con el placebo, ni en relación con la mortalidad ni con la mortalidad o el ingreso hospitalarios.¹⁴

Eficacia de la pitavastatina

No hay ningún ensayo que estudie el efecto de la pitavastatina sobre la morbimortalidad en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o sin ella, a pesar de que este fármaco se comercializa en el Japón desde el 2003. Los resultados disponibles sólo miden los efectos sobre parámetros lipídicos y la mayoría de estos estudios no se han publicado. Sólo se han publicado tres ensayos clínicos aleatorizados, a doble ciego y al menos 12 semanas de duración, los cuales analizan el efecto de la pitavastatina en comparación con la simvastatina,¹⁵ la atorvastatina¹⁶ y la pravastatina.¹⁷ Concretamente, estos estudios analizaron el efecto de diferentes dosis de pitavastatina en la concentración de lípidos (cLDL, c-HDL y CT).

La pitavastatina (2-4 mg) demostró que no era inferior a la simvastatina (20-40 mg) en cuanto a la reducción de la concentración de c-LDL. La reducción de la concentración de c-LDL producida por la pitavastatina 2 mg, en comparación con la simvastatina 20 mg, fue mayor y estadísticamente significativa, con un 39% y un 35%, respectivamente (IC 95%: 0,8-7,3; p = 0,014), aunque se desconoce la significación clínica de este dato.¹⁵

En el estudio de Budinski et. al. se demostró que la pitavastatina (2-4 mg) no era inferior a la atorvastatina (10-20 mg) en cuanto a la disminución de la concentración de c-LDL.¹⁶

En el tercer ensayo se comparó el efecto de dosis no equipotentes de pitavastatina y pravastatina. Así, este estudio demostró que la pitavastatina 2 mg era más eficaz que la pravastatina 10 mg a la hora de reducir la concentración de c-LDL.¹⁷

En el informe de la Agencia de Evaluación de Medicamentos del Reino Unido (MHRA) se describen tres estudios en poblaciones especiales (alto riesgo cardiovascular, diabetes y ancianos).¹⁸ En la prevención secundaria, la pitavastatina (4 mg) no es diferente de la simvastatina (40 mg) y, en ancianos, la pitavastatina (1-2 mg) no es inferior a la pravastatina (20-40 mg) en cuanto a la disminución de la concentración de c-LDL.

En diabéticos no se ha demostrado la no-inferioridad de la pitavastatina, pero esto puede ser debido a la carencia de potencia estadística.

Prevención primaria de la enfermedad cardiovascular

Según las pruebas disponibles, la eficacia de las estatinas en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular todavía es dudosa y controvertida. En prevención primaria, los pacientes presentan un riesgo cardiovascular más bajo que los pacientes con enfermedad establecida y la capacidad de prevención de la enfermedad cardiovascular depende del riesgo inicial.⁷

En el caso de la rosuvastatina y la pitavastatina, no hay ningún ensayo que haya comparado estos fármacos frente a otros estatinas o de un placebo, en cuanto a variables de morbimortalidad en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en pacientes hipercolesterolémicos.

La rosuvastatina está indicada en la prevención de episodios cardiovasculares mayores en pacientes considerados de alto riesgo de sufrir un primer acontecimiento cardiovascular,³ basándose en los resultados obtenidos en un análisis post hoc de los subgrupos del estudio JUPITER, realizado en pacientes con una concentración alta de PCR de alta sensibilidad, pero normocolesterolémicos.¹⁹ En este análisis, en los participantes con un riesgo basal superior al 20% según las tablas de Framingham, el tratamiento con rosuvastatina 20 mg se asoció a una reducción del 50% de sufrir una muerte de origen cardiovascular, un ictus o un infarto de miocardio (HR = 0,50; IC 95%: 0,27-0,93; p = 0,02) y del 47% en las mismas variables de resultado entre los pacientes que tenían un riesgo, según las tablas SCORE, superior al 5% (HR = 0,57; IC 95%: 0,43- 0,78; p = 0,0003).¹⁹

Seguridad

En general, las estatinas son fármacos bien tolerados, pero que no están exentos de efectos secundarios. La incidencia de estas reacciones adversas se incrementa con las dosis altas de estatinas. Los efectos secundarios más frecuentes suelen ser leves, y las mialgias y el incremento de la actividad hepática son los responsables de aproximadamente dos tercios de los acontecimientos adversos que se han descrito en los ensayos.²⁰ Con los datos disponibles no se puede afirmar que ninguno de las estatinas comercializadas en España tenga un perfil de efectos secundarios más favorable que las otras.^{8,9}

Efectos musculoesqueléticos

Recientemente se han publicado resultados de seguridad a los 10 años para la simvastatina, los cuales muestran un riesgo más alto de miopatía con dosis altas de simvastatina (80 mg).²¹ La mialgia es un efecto adverso frecuente (1%-5%) asociado al uso de estatinas. No hay ninguna prueba que haya un riesgo más alto con una estatina determinada, excepto con la cerivastatina (retirada por motivos de seguridad y por su asociación con cuadros de miositis, rabdomiólisis y otras enfermedades musculares) y la rosuvastatina en dosis altas.⁸

Se han descrito casos de rabdomiólisis, principalmente en pacientes con predisposición a la miopatía tratados con dosis altas de rosuvastatina. En estos pacientes está contraindicada la dosis de 40 mg.³ En el estudio JUPITER, la incidencia de toxicidad muscular con rosuvastatina 20 mg fue pareciendo a la del placebo.¹²

En cuanto a la pitavastatina, en el estudio LIVES, un estudio observacional postcomercialización que analiza la eficacia y la seguridad de la pitavastatina en aproximadamente 20.000 pacientes japoneses con hipercolesterolemia durante dos años, la mialgia se describió como un efecto adverso no común (1,08%).²² En este estudio se notificaron dos casos de rabdomiólisis que requirieron hospitalización (0,01% de los pacientes). En conjunto, los datos sugieren que la pitavastatina se asocia a un riesgo bajo de rabdomiólisis. Sin embargo, las diferencias en la definición de rabdomiólisis dificultan las comparaciones entre estudios.²³

No hay pruebas que ninguna de las estatinas actualmente comercializadas en nuestro país presente un riesgo más bajo de toxicidad muscular, ni ninguna ventaja en relación con los parámetros hepáticos.⁹

Riesgo de cáncer

Se ha estudiado también la asociación entre el uso de estatinas y el cáncer. En una revisión de 14 ensayos clínicos aleatorizados realizada con el objetivo de valorar la eficacia y la seguridad de las estatinas en pacientes sin antecedentes de enfermedad cardiovascular no se encontró ninguna asociación entre el uso de estatinas y un incremento del riesgo de aparición de efectos adversos, como por ejemplo el cáncer.²⁴ En los estudios publicados sobre la pitavastatina y la rosuvastatina no se ha encontrado que estos fármacos presenten una incidencia de cáncer más alta que la del placebo.

Efectos endocrinos

En el estudio JUPITER se encontró un ligero incremento del riesgo de aparición de diabetes mellitus (DM) en los pacientes prediabéticos (glucemia en ayunas: 5,6-6,9 mmol/l) tratados con rosuvastatina. Esta asociación motivó la publicación de una nota de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en que se concluye que los beneficios del tratamiento con rosuvastatina continúan siendo superiores a sus riesgos en las indicaciones autorizadas.²⁵

Posteriormente se publicaron los resultados de un metanálisis que estudiaba la relación entre el uso de estatinas (atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina, pravastatina y lovastatina) y la aparición de DM. En esta metanálisis se detectó un ligero aumento del riesgo de aparición de diabetes asociado al uso de estatinas, aunque este riesgo es bajo, tanto en términos absolutos como cuando se compara con la reducción de acontecimientos coronarios. Por eso se concluye que el criterio clínico no tendría que cambiar para los pacientes en los cuales esté indicado el tratamiento con estatinas.²⁶

No se ha detectado una incidencia más alta de diabetes en los pacientes tratados con pitavastatina.

Efectos renales

Se han observado casos de hematuria y proteinuria con rosuvastatina 40 mg, no asociados a la disminución de la actividad renal. En estos casos se aconseja disminución de la dosis.³

La rosuvastatina, en cualquier dosis, y la pitavastatina a dosis altas (4 mg/día) están contraindicadas en pacientes con insuficiencia renal grave.^{3,4} Además, la rosuvastatina a dosis altas (40 mg/día) también está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal moderada.³

Interacciones farmacológicas

A veces, la administración de estatinas de manera concomitante con otros fármacos trae asociado un riesgo de interacciones medicamentosas importantes. Estas interacciones se pueden manifestar como una reducción o un aumento de la actividad farmacológica o como un incremento de la toxicidad, principalmente miopatía y rabdomiólisis.²⁷

La rosuvastatina no es un inhibidor ni un inductor del citocromo P450. Se han observado interacciones significativas con antagonistas de la vitamina K (cosa que provoca un incremento del INR), el gemfibrozilo y otros fibratos, y también con la niacina, la ezetimiba, inhibidores de la proteasa, antiácidos (hay que administrarlos como mínimo 2 horas después de la rosuvastatina), la eritromicina, anticonceptivos orales y la terapia hormonal sustitutiva (THS).¹¹ Se desaconseja la administración conjunta con la ciclosporina y el ácido fusídico.

Como la pravastatina, la pitavastatina es metabolizada mínimamente por el citocromo P450 y no parece que sea ni sustrato ni inhibidor de la glicoproteína P, lo cual podría ser una ventaja en pacientes sometidos a otros tratamientos que puedan interactuar con las estatinas. Aún así, se han descrito interacciones significativas con la colchicina, la ciclosporina, el gemfibrozilo, macrólidos, la niacina, inhibidores de la proteasa, la rifamicina y el sildenafil, que obligarían a modificar la dosis o evitar la asociación.⁶

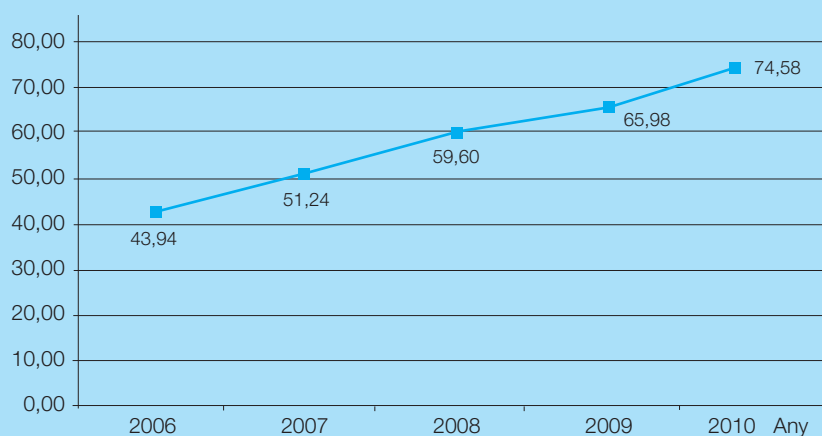
Consumos y costes

La aparición de los inhibidores del HMG-CoA reductasa tiene lugar a comienzos de los años noventa. Desde la aparición al mercado, la prescripción de estos fármacos ha aumentado de manera muy importante (figura 1).

En España, las estatinas fueron el grupo farmacológico con más facturación en 2009 (915,38 millones de euros, un 7,20% del importe total) y, según el importe, el atorvastatina fue el principio activo más consumido (633,09 millones de euros, casi un 5% del importe total). Otros estatinas como la fluvastatina y la simvastatina están entre los treinta principios activos más consumidos, según el importe (96,28 millones de euros y 92,03 millones de euros, respectivamente).²⁸

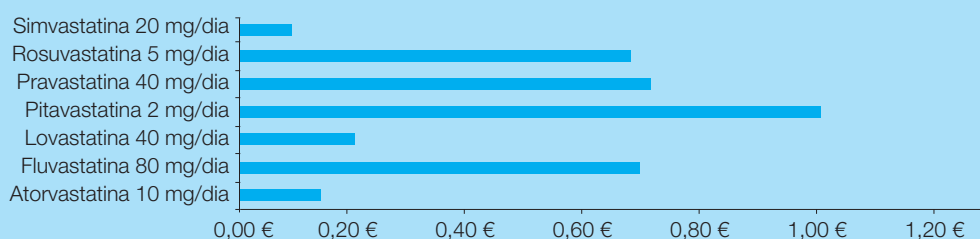
En Cataluña los datos son similares: las estatinas también fueron el grupo farmacológico con más facturación en 2009 (110,63 millones de euros, un 6,1% del

Figura 1. Evolución del consumo de estatinas en Cataluña expresado en dosis diarias definidas (DDD) por 1000 habitantes y día (DHD).



Fuente: Servei Català de la Salut

Figura 2. Coste diario del tratamiento a dosis equipotentes*



Coste en PVP (precio menor o de referencia). Catálogo de medicamentos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (accedido el 7 de noviembre de 2011)
*Equivalencias según la Guía farmacoterapéutica del Institut Català de Salut.

importe total) y, según el importe, la atorvastatina fue el principio activo más consumido (73,2 millones de euros, un 4% del importe total).

En relación con el coste del tratamiento, y a dosis equipotentes, la pitavastatina es la estatina con un coste asociado más alto (figura 2).

Conclusiones

Las estatinas son los fármacos de elección en los pacientes con hipercolesterolemia.^{8, 29}

Ninguna de las dos nuevas estatinas comercializadas ha demostrado eficacia en pacientes hipercolesterolémicos, en términos de morbimorbilidad, como sí que han demostrado otras estatinas. La rosuvastatina consigue reducir de manera importante la concentración de c-LDL, en dosis relativamente bajas. La pitavastatina sólo ha demostrado eficacia en la modificación del lipidograma, y la posible ventaja que comporta el hecho de ser mínimamente metabolizada por el citocromo P450 y no ser sustrato ni inhibidor de la glicoproteína P no la exime de posibles interacciones farmacológicas. Teniendo en cuenta la amplia oferta y experiencia de uso con otros estatinas, la rosuvastatina y la pitavastatina tienen un lugar limitado entre los tratamientos actuales.

En relación con la seguridad, como el resto de estatinas, estas dos moléculas se consideran fármacos bien tolerados. El ligero incremento del riesgo de diabetes asociado al uso de rosuvastatina es bajo, tanto

en términos absolutos como cuando se compara con la reducción de acontecimientos coronarios. La mialgia es un efecto adverso que se describe frecuentemente para todas las estatinas y está asociado al uso de dosis altas de estos fármacos.

En relación con el análisis coste-efectividad, la simvastatina y la pravastatina continúan siendo las estatinas con más evidencia clínica. Además, la simvastatina es la estatina más eficaz. Por este motivo, diferentes guías de práctica clínica las continúan recomendando como fármacos de primera línea.^{8, 29}

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de esta publicación.

Bibliografía

1. Istvan ES, Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science* 2001;292(5519):1160-4.
2. Serrano Cumplido A. Indicaciones de los hipolipemiantes. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud* 2010;34(2):41-8.
3. Fitxa técnica de Crestor® 5, 10 i 20 mg. Disponible en la URL: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>. [Accedido el 1 de septiembre de 2011]
4. Fitxa técnica de Alipza®. Disponible en la URL: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>. [Accedido el 1 de septiembre de 2011]
5. Rosuvastatin: drug information. Lexicomp.
6. Pitavastatin: drug information. Lexicomp.
7. Solanas Saura P. Uso de las estatinas en prevención primaria. *Boletín de Información Terapéutica* 2005;17(4):19-24.
8. Baena Díez JM, Barcelo Colomer E, Ciurana Misol R, Franzi Sisó A, García Cerdán MR, Ríos Rodríguez MA et al. Colesterol i risc coronari [En línia] Barcelona: Institut Català de la Salut, 2009. Guies de pràctica clínica i material docent, núm. 1. Disponible en la URL: <http://www.gencat.cat/ics/professionals/guies/colesterol/colesterol.htm>.
9. Tratamiento de las dislipemias. Guía farmacoterapéutica interniveles de las Islas Baleares. Enero-marzo 2008.

10. Lance LL, Goldman MP, Armstrong LL, Lacy CF, editors. Drug information handbook. 18a ed. Hudson, Ohio: Lexi-Comp, 2009.
11. Comitè d'Avaluació de Nous Medicaments. Informe d'avaluació de la rosuvastatina. Enero de 2011. Disponible en la URL: http://www.gencat.cat/ics/professionals/medicaments/dictamen_rosuvastatina.pdf
12. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-reactive Protein. N Engl J Med 2008;359:2195-207.
13. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JGF, Cornel JH et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. N Engl J Med 2007;357:2248-61.
14. GISSI-HF investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008;372:1231-9.
15. Ose L, Budinski D, Hounslow N, Arneson V. Comparison of pitavastatin with simvastatin in primary hypercholesterolaemia or combined dyslipidaemia. Curr Med Res Opin 2009;25(11):2755-64.
16. Budinski D, Arneson V, Hounslow N, Gratsiansky N. Pitavastatin compared with atorvastatin in primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia. Clin Lipidol 2009;4(3):291-302.
17. Saito Y, Yamada N, Teramoto T, Itakura H, Hata Y, Nakaya N et al. A randomized, double blind trial comparing the efficacy and safety of pitavastatin versus pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia. Atherosclerosis 2002;162(2):373-9.
18. Public Assessment Report. Decentralised Procedure. UK/H/1555-8/001-3/DC. Livazo, Alipza. Vezepra. Pitavastatina. Londres: MHRA, 2010.
19. Koenig W, Ridker PM. Rosuvastatin for primary prevention in patients with European systematic coronary risk evaluation risk \geq 5% or Framingham risk $>$ 20%: post hoc analyses of the JUPITER trial requested by European health authorities. Eur Heart J 2011;32(1):75-83.
20. Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ, Tataronis GR. Statin-related adverse events: a meta-analysis. Clin Ther 2006;28(1):26-35.
21. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12 064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. Lancet 2010;376:1658-69.
22. Kurihara Y, Douzono T, Kawakita K, Nagasaka Y. A large-scale, long-term prospective post-marketing surveillance of pitavastatin (Livalo) – Livalo effectiveness and safety study (LIVES). Jpn Pharmacol Ther 2008;36(8):709-31.
23. Ose L. Pitavastatin: A Distinctive Lipid-lowering Drug. Clin Lipidology 2010;5(3):309-23.
24. Taylor F, Ward K, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, Casas JP et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 1. Art. No.: CD004816. DOI: 10.1002/14651858.CD004816.pub4.
25. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios. Mayo 2010.
26. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJM et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet 2010;375:735-42.
27. García-Sabina A, Gulin-Dávila J, Sempere-Serrano P, González-Juanatey C, Martínez-Pacheco R. Consideraciones específicas en la prescripción e intercambio terapéutico de estatinas. Farm Hosp 2011. En prensa. doi:10.1016/j.farma.2011.02.010.
28. Subgrupos ATC y Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud en 2009. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 2010;34: 89-92. Disponible en la URL: http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/vol34n3SubgrATCppiosActivos.pdf
29. Cooper A, Nherera L, Calvert N, O'Flynn N, Turnbull N, Robson J et al. Clinical Guidelines and Evidence Review for Lipid Modification: cardiovascular risk assessment and the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Londres: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners, 2008

Visítad la web:
www.cedimcat.info



Haga su suscripción del BIT en formato electrónico

- **CIM virtual.** Servicio “on line” de consultas sobre medicamentos para profesionales
- **Buscador de medicamentos** con más de 7.500 medicamentos, y herramienta para construir **un plan de medicación personalitzado** para el paciente

CedimCat ■
Centre d'informació de
medicaments de Catalunya

Fecha de redacción: **Noviembre 2011**

En el próximo número: **Monitorización clínica de medicamentos**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Director: Carles Constante i Beitia. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comité científico: Maite Alay, Rafael Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Isabel Castro, Joan Costa, Laura Diego, Begoña Eguileor, Anna Feliu, M^a José Gaspar, Rosa Madrdejos, Eduardo Mariño, Carlos Martín, Pilar López, Neus Rams, Berta Sunyer, Amelia Troncoso.

Secretaria tècnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monterde i Junyent

Composició y impressió: Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, se necesario realizar la solicitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Se pueden consultar todos los números publicados desde el año 1999 en:
<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2250/spbit.htm>

**El Butlletí d'Informació
Terapèutica es
miembro de la
INTERNATIONAL
SOCIETY OF DRUG
BULLETINS**

