

NOVETATS SOBRE ESTATINES: ROSUVASTATINA I PITAVASTATINA

Amelia Troncoso Mariño,¹ Carlos Martín Cantera²

¹ Farmacèutica especialista en farmàcia hospitalària, Unitat de Coordinació i Estratègia del Medicament, Institut Català de la Salut.

² Metge especialista en medicina familiar i comunitària, ABS Passeig de Sant Joan, Institut Català de la Salut. Professor associat de Medicina, Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona.

Resum

Les estatines són els fàrmacs d'elecció en el tractament de la hipercolesterolèmia. Actualment, en el mercat hi ha set estatines: atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, simvastatina, lovastatina, rosuvastatina i pitavastatina. Les dues últimes s'han comercialitzat a Espanya en els darrers dos anys.

Quant a la rosuvastatina i la pitavastatina, tot i que es comercialitzen en altres països des del 2003, l'evidència és escassa o nul·la en termes de prevenció de la morbimortalitat cardiovascular. El perfil de seguretat d'ambdues estatines és semblant al de la resta d'estatines i s'ha detectat una incidència més alta de miàlgies associada a l'ús de dosis altes de rosuvastatina. La pitavastatina, com la pravastatina, és metabolitzada mínimament pel citocrom P450 i no sembla que siguin substrats ni inhibidors de la glicoproteïna P, però, tot i això, s'han descrit casos d'interaccions farmacològiques que fan que sigui necessari disminuir-ne la dosi o suspendre'n el tractament.

Referent al cost del tractament, amb dosis equipotents, la pitavastatina és l'estatina amb un cost associat més alt. La simvastatina continua essent l'estatina més eficaç i una de les que presenta més evidència científica.

Paraules clau: inhibidors de l'HMG-CoA reductasa, estatines, hipercolesterolèmia, rosuvastatina, pitavastatina.

Introducció

Les estatines han mostrat la seva utilitat per disminuir la concentració de colesterol total (CT) i colesterol LDL (c-LDL). Actuen inhibint la síntesi hepàtica de colesterol en bloquejar l'enzim hidroximetilglutaril-coenzim A (HMG-CoA) reductasa implicat en la síntesi del precursor metabòlic del colesterol. Com a conseqüència, aquests fàrmacs disminueixen sobretot la concentració plasmàtica de CT i c-LDL, i tenen un efecte més moderat a l'hora de disminuir la concentració de triglicèrids i augmentar la concentració de colesterol HDL.¹

Però la veritable importància d'aquests fàrmacs hipolipemians té a veure amb el benefici últim que el seu ús reporta en la disminució del risc de patir esdeveniments cardiovasculars.²

Des de l'any 2009 s'han comercialitzat a Espanya dues noves estatines: la rosuvastatina (comercialitzada el 2009) i la pitavastatina (comercialitzada el 2011). Ambdós fàrmacs comparteixen el mecanisme d'acció de la resta d'estatines, és a dir, inhibeixen de manera competitiva i selectiva l'enzim HMG-CoA reductasa, l'enzim responsable de la conversió del 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzim A a mevalonat, un dels precursors del colesterol.^{3, 4} La rosuvastatina i la pitavastatina estan indicades per reduir la concentració alta de CT i c-LDL en pacients amb hipercolesterolèmia primària. A més, la rosuvastatina està indicada en la prevenció d'esdeveniments cardiovasculars majors en pacients con-

Taula 1. Reducció previsible de la concentració de c-LDL

Principi actiu	Dosi	Percentatge de reducció de la concentració de c-LDL respecte al valor inicial	Principi actiu	Dosi	Percentatge de reducció de la concentració de c-LDL respecte 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%			

siderats d'alt risc de patir un primer esdeveniment cardiovascular.³

Aquest número del *Butlletí* pretén revisar breument les principals novetats referents a les estatines que han sorgit en els darrers anys, sobretot pel que fa a les dues últimes estatines comercialitzades: la rosuvastatina i la pitavastatina.

Farmacocinètica

En relació amb la seva farmacocinètica, la **rosuvastatina** presenta una biodisponibilitat oral del 20% i arriba a la C_{\max} 3-5 hores després de la seva administració. És metabolitzada principalment pel citocrom CYP2C9; el percentatge d'unió a proteïnes plasmàtiques és alt (90%) i un 90% s'excreta gairebé inalterat en femtes. Finalment, presenta una semivida d'eliminació plasmàtica de 19 hores.⁵

Per la seva banda, la **pitavastatina** presenta una biodisponibilitat oral del 51% i arriba a la C_{\max} 12 hores després de la seva administració. Es metabolitza mínimament pel CYP2C9; el percentatge d'unió a proteïnes plasmàtiques és alt (99%) i un 79% s'excreta gairebé inalterat en femtes. Finalment, presenta una semivida d'eliminació plasmàtica de 12 hores.⁶

Eficàcia

Els assaigs clínics amb algunes estatines han demostrat la seva utilitat en la prevenció d'esdeveniments mortals i no mortals en els pacients amb cardiopatia isquèmica prèviament establerta. No obstant això, la disminució de la morbimortalitat coronària, cardiovascular i global en la prevenció primària (pacients sense cardiopatia isquèmica establerta) és molt més controvertida.⁷

Les estatines tenen una corba dosi-resposta no lineal, de manera que el seu efecte de disminució de la concentració plasmàtica de c-LDL no s'incrementa proporcionalment amb la dosi. Així, les dosis altes d'estatines redueixen moderadament la concentració

de c-LDL, a costa d'un increment de la toxicitat associada. S'assumeix que totes les estatines presenten la mateixa capacitat de reduir la concentració plasmàtica de c-LDL quan s'empren a dosis considerades equipotents.⁸ No hi ha cap prova que una reducció més gran de la concentració de c-LDL es tradueixi en una reducció més gran de la morbimortalitat cardiovascular.⁹ Els percentatges de reducció de la concentració de c-LDL es mostren en la taula 1.¹⁰

Eficàcia de la rosuvastatina

Diversos estudis han demostrat la potència de la rosuvastatina per disminuir la concentració de c-LDL. Tanmateix, tot i que aquest fàrmac es comercialitza als EUA des del 2003, encara no hi ha cap assaig que hagi analitzat variables de morbimortalitat en pacients hipercolesterolèmics.¹¹ Hi ha tres assaigs clínics aleatoritzats que estudien la reducció de la morbimortalitat causada per la rosuvastatina, en comparació d'un placebo, en pacients normocolesterolèmics: JUPITER,¹² CORONA¹³ i GISSI-HF.¹⁴

En l'estudi JUPITER, 17.802 homes i dones aparentment sans, normocolesterolèmics i amb una concentració de proteïna C reactiva (PCR) d'alta sensibilitat ≥ 2 mg/l, es van assignar aleatòriament al grup de tractament amb rosuvastatina 20 mg o al grup tractat amb un placebo.¹² El protocol fixava una durada de 5 anys, però l'estudi es va interrompre als 1,9 anys. La variable principal (combinació d'infart de miocardi [IAM], accident cardiovascular [ACV], revascularització arterial, hospitalització per angina inestable i mort per causes cardiovasculars) va disminuir un 0,59% per cada any en risc absolut, però a causa de les diferències en les complicacions no mortals. Aquest estudi ha plantejat dubtes metodològics a causa dels criteris d'inclusió: participants aparentment sans, amb una concentració normal de c-LDL però amb xifres altes de PCR d'alta sensibilitat (≥ 2 mg/l). En aquest sentit, l'ús de la PCR com a marcador de risc cardiovascular ha estat qüestionat, atès el seu escàs valor predictiu.

En l'estudi CORONA, 5.011 pacients amb insuficiència cardíaca sistòlica de grau II-IV en l'escala de la New York Heart Association (NYHA), d'origen is-

quèmic i amb una fracció d'ejecció inferior al 40%, es van assignar aleatòriament al grup de tractament amb 10 mg de rosuvastatina o al grup tractat amb un placebo, durant 2,7 anys. Després d'aquest temps no es va trobar cap diferència en la variable principal (combinació de mort cardiovascular, IAM no mortal i ACV no mortal).¹³

En l'estudi GISSI-HF, 4.574 pacients amb insuficiència cardíaca de grau II-IV en l'escala de la NYHA es van assignar aleatòriament al grup de tractament amb rosuvastatina 10 mg o al grup tractat amb un placebo. La variable principal va ser el temps transcorregut fins a la defunció i el temps transcorregut fins a la defunció o l'ingrés hospitalaris per causes cardiovasculars. Després d'un seguiment de 3,9 anys no hi va haver cap diferència significativa entre els pacients tractats amb rosuvastatina i els tractats amb el placebo, ni en relació amb la mortalitat ni amb la mortalitat o l'ingrés hospitalaris.¹⁴

Eficàcia de la pitavastatina

No hi ha cap assaig que estudiï l'efecte de la pitavastatina sobre la morbimortalitat en pacients amb malaltia cardiovascular establerta o sense, tot i que aquest fàrmac es comercialitza al Japó des del 2003. Els resultats disponibles només mesuren l'efecte en paràmetres lipídics i la majoria d'aquests estudis no s'ha publicat. Només s'han publicat tres assaigs clínics aleatoritzats, amb cegament doble i almenys 12 setmanes de durada, els quals analitzen l'efecte de la pitavastatina en comparació de la simvastatina,¹⁵ l'atorvastatina¹⁶ i la pravastatina.¹⁷ Concretament, aquests estudis van analitzar l'efecte de diferents dosis de pitavastatina en la concentració de lípids (c-LDL, c-HDL i CT).

La pitavastatina (2-4 mg) va demostrar que no era inferior a la simvastatina (20-40 mg) pel que fa a la reducció de la concentració de c-LDL. La reducció de la concentració de c-LDL produïda per la pitavastatina 2 mg, en comparació de la simvastatina 20 mg, va ser més gran i estadísticament significativa, amb un 39% i un 35%, respectivament (IC 95%: 0,8-7,3; $p = 0,014$), encara que es desconeix la significació clínica d'aquesta dada.¹⁵

En l'estudi de Budinski et al. es va demostrar que la pitavastatina (2-4 mg) no era inferior a l'atorvastatina (10-20 mg) quant a la disminució de la concentració de c-LDL.¹⁶

En el tercer assaig es va comparar l'efecte de dosis no equipotents de pitavastatina i pravastatina. Així, aquest estudi va demostrar que la pitavastatina 2 mg era més eficaç que la pravastatina 10 mg a l'hora de reduir la concentració de c-LDL.¹⁷

En l'informe de l'Agència d'Avaluació de Medicaments del Regne Unit (MHRA) es descriuen tres estudis en poblacions especials (alt risc cardiovascular, diabetis i ancians).¹⁸ En la prevenció secundària, la pitavastatina (4 mg) no és diferent de la simvastatina (40 mg) i, en ancians, la pitavastatina (1-2 mg) no és inferior a la pravastatina (20-40 mg) pel que fa a la disminució de la concentració de c-LDL. En diabètics no s'ha demostrat la no-inferioritat de la pitavastati-

na, però això pot ser degut a la manca de potència estadística.

Prevenció primària de la malaltia cardiovascular

Segons les proves disponibles, l'eficàcia de les estatines en la prevenció primària de la malaltia cardiovascular encara és dubtosa i controvertida. En prevenció primària, els pacients presenten un risc cardiovascular més baix que els pacients amb malaltia establerta i la capacitat de prevenció de la malaltia cardiovascular depèn del risc inicial.⁷

En el cas de la rosuvastatina i la pitavastatina, no hi ha cap assaig que hagi comparat aquests fàrmacs enfront d'altres estatines o d'un placebo, pel que fa a variables de morbimortalitat en la prevenció primària de la malaltia cardiovascular en pacients hipercolesterolèmics.

La rosuvastatina està indicada en la prevenció d'episodis cardiovasculars majors en pacients considerats d'alt risc de patir un primer esdeveniment cardiovascular,³ basant-se en els resultats obtinguts en una anàlisi *post hoc* dels subgrups de l'estudi JUPITER, realitzat en pacients amb una concentració alta de PCR d'alta sensibilitat, però normocolesterolèmics.¹⁹ En aquesta anàlisi, en els participants amb un risc basal superior al 20% segons les taules de Framingham, el tractament amb rosuvastatina 20 mg es va associar a una reducció del 50% de patir una mort d'origen cardiovascular, un ictus o un infart de miocardi (HR = 0,50; IC 95%: 0,27-0,93; $p = 0,02$) i del 47% en les mateixes variables de resultat entre els pacients que tenien un risc, segons les taules SCORE, superior al 5% (HR = 0,57; IC 95%: 0,43-0,78; $p = 0,0003$).¹⁹

Seguretat

En general, les estatines són uns fàrmacs ben tolerats, però que no estan exempts d'efectes secundaris. La incidència d'aquestes reaccions adverses s'incrementa amb les dosis altes d'estatines. Els efectes secundaris més freqüents solen ser lleus, i les miàlgies i l'increment de l'activitat hepàtica són els responsables d'aproximadament dos terços dels esdeveniments adversos que s'han descrit en els assaigs.²⁰ Amb les dades disponibles no es pot afirmar que cap de les estatines comercialitzades a Espanya tingui un perfil d'efectes secundaris més favorable que les altres.^{8,9}

Efectes musculoesquelètics

Recentment s'han publicat resultats de seguretat als 10 anys per a la simvastatina, els quals mostren un risc més alt de miopatia amb dosis altes de simvastatina (80 mg).²¹ La miàlgia és un efecte advers freqüent (1%-5%) associat a l'ús d'estatines. No hi ha cap prova que hi hagi un risc més alt amb una estatina determinada, excepte amb la cerivastatina (retirada per motius de seguretat i per la seva associació amb quadres de miositis, rabdomiòlisi i altres malalties musculars) i la rosuvastatina en dosis altes.⁸

S'han descrit casos de rabdomiòlisi, principalment en pacients amb predisposició a la miopatia trac-

tats amb dosis altes de rosuvastatina. En aquests pacients està contraindicada la dosi de 40 mg.³ En l'estudi JUPITER, la incidència de toxicitat muscular amb rosuvastatina 20 mg va ser semblant a la del placebo.¹²

Pel que fa a la pitavastatina, en l'estudi LIVES, un estudi observacional postcomercialització que analitza l'eficàcia i la seguretat de la pitavastatina en aproximadament 20.000 pacients japonesos amb hipercolesterolèmia durant dos anys, la miàlgia es va descriure com un efecte advers no comú (1,08%).²² En aquest estudi es van notificar dos casos de rhabdomiòlisi que van requerir hospitalització (0,01% dels pacients). En conjunt, les dades suggereixen que la pitavastatina s'associa a un risc baix de rhabdomiòlisi. No obstant això, les diferències en la definició de rhabdomiòlisi dificulten les comparacions entre estudis.²³

No hi ha proves que cap de les estatines actualment comercialitzades al nostre país presenti un risc més baix de toxicitat muscular, ni cap avantatge en relació amb als paràmetres hepàtics.⁹

Risc de càncer

S'ha estudiat també l'associació entre l'ús d'estatines i el càncer. En una revisió de 14 assaigs clínics aleatoritzats realitzada amb l'objectiu de valorar l'eficàcia i la seguretat de les estatines en pacients sense antecedents de malaltia cardiovascular no es va trobar cap associació entre l'ús d'estatines i un increment del risc d'aparició d'efectes adversos, com ara el càncer.²⁴ En els estudis publicats sobre la pitavastatina i la rosuvastatina no s'ha trobat que aquests fàrmacs presentin una incidència de càncer més alta que la del placebo.

Efectes endocrins

En l'estudi JUPITER es va trobar un lleuger increment del risc d'aparició de diabetis mellitus (DM) en els pacients prediabètics (glucèmia en dejú: 5,6-6,9 mmol/l) tractats amb rosuvastatina. Aquesta associació va motivar la publicació d'una nota de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) en què es conclou que els beneficis del tractament amb rosuvastatina continuen essent superiors als seus riscos en les indicacions autoritzades.²⁵

Posteriorment es van publicar els resultats d'una metanàlisi que estudiava la relació entre l'ús d'estatines (atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina, pravastatina i lovastatina) i l'aparició de DM. En aquesta metanàlisi es va detectar un lleuger augment del risc d'aparició de diabetis associat a l'ús d'estatines, encara que aquest risc és baix, tant en termes absoluts com quan es compara amb la reducció d'esdeveniments coronaris. Per això es conclou que el criteri clínic no hauria de canviar per als pacients en els quals estigui indicat el tractament amb estatines.²⁶

No s'ha detectat una incidència més alta de diabetis en els pacients tractats amb pitavastatina.

Efectes renals

S'han observat casos d'hematúria i proteinúria amb rosuvastatina 40 mg, no associats a la disminució de

l'activitat renal. En aquests casos s'aconsella disminució de la dosi.³

La rosuvastatina, en qualsevol dosi, i la pitavastatina en dosis altes (4 mg/dia) estan contraindicades en pacients amb insuficiència renal greu.^{3,4} A més, la rosuvastatina en dosis altes (40 mg/dia) també està contraindicada en pacients amb insuficiència renal moderada.³

Interaccions farmacològiques

De vegades, l'administració d'estatines de manera concomitant amb altres fàrmacs porta associat un risc d'interaccions medicamentoses importants. Aquestes interaccions es poden manifestar com una reducció o un augment de l'activitat farmacològica o com un increment de la toxicitat, principalment miopatia i rhabdomiòlisi.²⁷

La rosuvastatina no és un inhibidor ni un inductor del citocrom P450. S'han observat interaccions significatives amb antagonistes de la vitamina K (cosa que provoca un increment de l'INR), el gemfibrozil i altres fibrats, i també amb la niacina, l'ezetimiba, inhibidors de la proteasa, antiàcids (cal administrar-los com a mínim 2 hores després de la rosuvastatina), l'eritromicina, anticonceptius orals i la teràpia hormonal substitutiva (THS).¹¹ Es desaconsella l'administració conjunta amb la ciclosporina i l'àcid fusídic.

Com la pravastatina, la pitavastatina és metabolitzada mínimament pel citocrom P450 i no sembla que sigui ni substrat ni inhibidor de la glicoproteïna P, la qual cosa podria ser un avantatge en pacients sotmesos a altres tractaments que puguin interaccionar amb les estatines. Tot i això, s'han descrit interaccions significatives amb la colquicina, la ciclosporina, el gemfibrozil, macròlids, la niacina, inhibidors de la proteasa, la rifamicina i el sildenafil, que obligarien a modificar-ne la dosi o evitar-ne l'associació.⁶

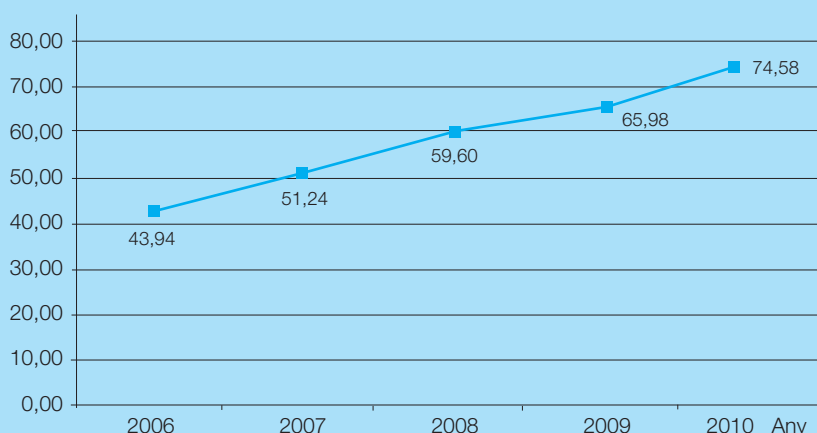
Consum i costos

L'aparició dels inhibidors de l'HMG-CoA reductasa té lloc al començament dels anys noranta. Des de l'aparició al mercat, la prescripció d'aquests fàrmacs ha augmentat de manera molt important (figura 1).

A Espanya, les estatines van ser el grup farmacològic amb més facturació l'any 2009 (915,38 milions d'euros, un 7,20% de l'import total) i, segons l'import, l'atorvastatina va ser el principi actiu més consumit (633,09 milions d'euros, gairebé un 5% de l'import total). Altres estatines com la fluvastatina i la simvastatina estan entre els trenta principis actius més consumits, segons l'import (96,28 milions d'euros i 92,03 milions d'euros, respectivament).²⁸

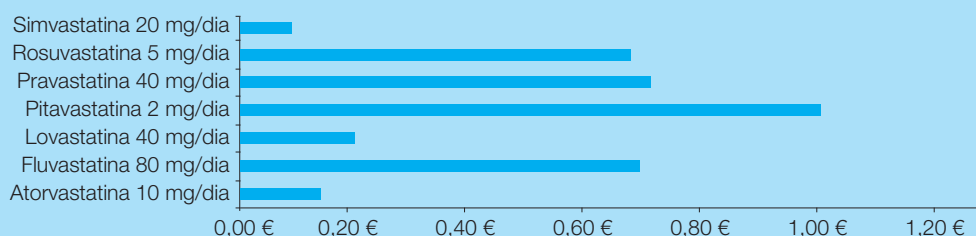
A Catalunya les dades són similars: les estatines també van ser el grup farmacològic amb més facturació l'any 2009 (110,63 milions d'euros, un 6,1% de l'import total) i, segons l'import, l'atorvastatina va ser el principi actiu més consumit (73,2 milions d'euros, un 4% de l'import total).

Figura 1. Evolució del consum d'estatines a Catalunya expressat en dosis diàries definides (DDD) per 1.000 habitants i dia (DHD)



Font: Servei Català de la Salut

Figura 2. Cost diari del tractament a dosis equipotents*



Cost en PVP (preu menor o de referència). Catàleg de medicaments del Consell General de Col·legis Oficials de Farmacèutics (accedit el 7 de novembre de 2011)

* Equivalències segons la Guia farmacoterapèutica de l'Institut Català de Salut.

En relació amb el cost del tractament, i a dosis equipotents, la pitavastatina és l'estatina amb un cost associat més alt (figura 2).

Conclusions

Les estatines són els fàrmacs d'elecció en els pacients amb hipercolesterolèmia.^{8, 29}

Cap de les dues noves estatines comercialitzades no ha demostrat eficàcia en pacients hipercolesterolèmics, en termes de morbimortalitat, com sí que han demostrat altres estatines. La rosuvastatina aconsegueix reduir de manera important la concentració de c-LDL, en dosis relativament baixes. La pitavastatina només ha demostrat eficàcia en la modificació del lípidograma, i el possible avantatge que comporta el fet de ser mínimament metabolitzada pel citocrom P450 i no ser substrat ni inhibidor de la glicoproteïna P no l'eximeix de possibles interaccions farmacològiques. Tenint en compte l'àmplia oferta i experiència d'ús amb altres estatines, la rosuvastatina i la pitavastatina tenen un lloc limitat entre els tractaments actuals.

En relació amb la seguretat, com la resta d'estatines, aquestes dues molècules es consideren fàrmacs ben tolerats. El lleuger increment del risc de diabetis associat a l'ús de rosuvastatina és baix, tant en termes absoluts com quan es compara amb la reducció d'esdeveniments coronaris. La miàlgia és un

efecte advers que es descriu freqüentment per a totes les estatines i està associat a l'ús de dosis altes d'aquests fàrmacs.

En relació amb l'anàlisi cost-efectivitat, la simvastatina i la pravastatina continuen essent les estatines amb més evidència clínica. A més, la simvastatina és l'estatina més eficaç. Per aquest motiu, diferents guies de pràctica clínica les continuen recomanant com a fàrmacs de primera línia.^{8, 29}


Conflicte d'interès:

Els autors declaren que no tenen cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquesta publicació.

Bibliografia

1. Istvan ES, Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science* 2001;292(5519):1160-4.
2. Serrano Cumpido A. Indicaciones de los hipolipemiantes. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud* 2010;34(2):41-8.
3. Fitxa tècnica de Crestor® 5, 10 i 20 mg. Disponible a l'URL: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>. [Accedit l'1 de setembre de 2011]
4. Fitxa tècnica d'Alipza®. Disponible a l'URL: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>. [Accedit l'1 de setembre de 2011]
5. Rosuvastatin: drug information. Lexicomp.
6. Pitavastatin: drug information. Lexicomp.
7. Solanas Saura P. Ús de les estatines en prevenció primària. *Butlletí d'Informació Terapèutica* 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 a l'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. Gener de 2011. Disponible a l'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 hypercholesterolemia 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, Gullín-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 a l'URL: http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/in-fMedic/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.



CedimCat

Centre d'informació de medicaments de Catalunya

Feu la vostra subscripció al BIT en format electrònic

<http://www.cedimcat.info/html/ca/cedimcat/doc11017.html>

- **CIM virtual.** Servei “on line” de consultes sobre medicaments per a professionals
- **Cercador de medicaments** amb més de 7.500 medicaments, i eina per a construir un pla de medicació personalitzat per al pacient

Data de redacció: **Novembre 2011**

En el proper número: **Monitorització farmacocinètica de medicaments**

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

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

Secretària tècnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monterde i Junyent

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

ISSN 0213-7801

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud 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.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a: <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2250/spbit.htm>

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

