



DOCUMENTO de EXPERTOS

Pitavastatina en el arsenal terapéutico
de las estatinas en la práctica clínica

Dr. J. Pedro-Botet

Dr. X. Pintó

Dr. L. Masana

AVALADO POR:



sea
Sociedad Española
de Arteriosclerosis



● Pitavastatina en el arsenal terapéutico de las estatinas en la práctica clínica

La pitavastatina, la última estatina comercializada, fue introducida en 2003 en Japón. Su estructura bioquímica le confiere propiedades farmacológicas diferenciales, entre las que cabe destacar un aumento de la biodisponibilidad sistémica, un alto nivel de absorción oral y efectos potentes en la reducción del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), con incrementos mantenidos del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL)¹⁻⁴.

Este documento trata de definir aquellos pacientes en los que pitavastatina aporta un valor añadido a la terapia hipolipemiante, dados sus efectos beneficiosos en la dislipemia aterogénica, en el funcionalismo renal, sus efectos neutros en el control glucémico y su reducido potencial de interacciones medicamentosas (Tabla 1).

TABLA 1. Posibles efectos beneficiosos del tratamiento con pitavastatina en los pacientes con síndrome metabólico o diabetes

Eficacia similar a dosis equivalentes de estatinas potentes (atorvastatina y rosuvastatina) en la reducción de las concentraciones de cLDL.

Aumento mantenido de la concentración de cHDL.

Sin repercusiones negativas en el metabolismo hidrocarbonado. Un subanálisis del LIVES sugirió que la pitavastatina puede mejorar la HbA_{1c} en los pacientes con diabetes tipo 2, y los resultados preliminares del estudio J-PREDICT en individuos con tolerancia anormal a la glucosa constatan una disminución de la incidencia acumulada de diabetes del 18% con la administración de pitavastatina.

Protección de la nefropatía diabética (reducción de la microalbuminuria, aumento de la tasa de filtrado glomerular, reducción de L-FABP en orina, supresión de la hipertrofia glomerular).

Propiedades antiinflamatorias, antiaterotrombóticas y antioxidantes.

Bajo riesgo de interacciones con otros fármacos.

● Efecto de pitavastatina en el perfil lipídico de los pacientes con síndrome metabólico y diabetes

Numerosos ensayos clínicos han demostrado que la pitavastatina modifica de forma positiva el perfil lipídico con una eficacia hipocolesterolemia mayor que la pravastatina y la simvastatina, y similar a dosis equivalentes de rosuvastatina y atorvastatina en una amplia gama de pacientes⁵⁻¹³ (Tabla 2), incluyendo aquellos con síndrome metabólico (SM) o diabetes mellitus tipo 2 (DM2), y todo ello con un excelente perfil de seguridad^{14,15}.

El estudio japonés de vigilancia poscomercialización a largo plazo LIVALO Effectiveness and Safety (LIVES) (n = 20.279)¹⁶ y el JAPAN-ACS⁷, un estudio prospectivo, aleatorizado, en pacientes hipercolesterolémicos con síndrome coronario agudo (n = 251), mostraron que la reducción en cLDL con pitavastatina fue similar en los pacientes con y sin DM 2 (-27,3% frente a -29,7%, respectivamente, en el LIVES, y -35,7% frente a -36,4% en el JAPAN-ACS). Por otra parte, un análisis de subgrupos a las 12 semanas del estudio CHIBA (n = 53), reveló que el porcentaje de reducción en cLDL fue significativamente mayor con 2 mg de pitavastatina que con 10 mg de atorvastatina en pacientes con SM (45,8% vs. 39,1%; p = 0,0495)⁵. A pesar del tamaño muestral del estudio, esta diferencia puede atribuirse a la relación entre la eficacia de las estatinas y la obesidad. En este sentido, mientras que la eficacia reductora en cLDL de la atorvastatina fue atenuada por el aumento del perímetro de la cintura abdominal, el peso corporal y el índice de masa corporal, la eficacia de la pitavastatina no se vio afectada por los parámetros antropométricos relacionados con la obesidad. En conjunto, estos resultados sugieren que la pitavastatina podría ser útil para disminuir el cLDL de los pacientes con SM o DM2, muchos de los cuales tienen sobrepeso u obesidad.

Aunque las estatinas ejercen un efecto marginal en la concentración de cHDL, su eficacia varía¹⁷⁻¹⁹. Así, el estudio VOYAGER¹⁵, un metaanálisis de los datos de 32.258 individuos de alto riesgo en 37 ensayos clínicos, mostró aumentos dosis-dependientes en cHDL que van de 5,5 a 7,9% con 5 a 40 mg de rosuvastatina y de 4,2 a 5,3% con 10 a 80 mg de simvastatina, mientras que los aumentos observados con atorvastatina fueron inversamente proporcionales a la dosis, al pasar de 4,5% con 10 mg a 2,3% con 80 mg.

Por el contrario, los pacientes tratados con pitavastatina experimentan elevaciones clínicamente significativas y reproducibles en cHDL^{12,14,20,21}. Un subanálisis del estudio LIVES a los 2 años mostró que la pitavastatina 1 a 4 mg/día aumentó de forma significativa y



global los niveles de cHDL en un 5,9% (n = 631) y un 24,6% (p <0,0001) en los pacientes con una concentración basal de cHDL < 1 mmol/l (40 mg/dl) (n = 86)²². Asimismo, los niveles de cHDL se elevaron un 15,8% en pacientes con niveles persistentemente bajos de cHDL, a pesar del tratamiento con estatinas, al cambiarlo a pitavastatina²⁰. Por lo tanto, los pacientes con un cHDL bajo a pesar de estar en tratamiento hipolipemiante, pueden beneficiarse de la terapia con pitavastatina.

TABLA 2. Resumen de los principales estudios clínicos con pitavastatina realizados en Europa

Estudio	Diseño	Resultados
Budinski et al ⁶	Durante 12 semanas, 821 pacientes con hipercolesterolemia o dislipemia mixta se asignaron al azar a pitavastatina 2 mg/d, atorvastatina 10 mg/d. El brazo pitavastatina 2 mg se tituló a 4 mg y atorvastatina 10 mg a 20 mg, ambos después de 4 semanas.	Pitavastatina y atorvastatina redujeron la concentración de cLDL de forma similar.
Ose et al ⁸	Durante 12 semanas, 857 pacientes con hipercolesterolemia o dislipemia mixta fueron randomizados a pitavastatina 2 mg/d, pitavastatina 4 mg/d, simvastatina 20 mg/d o simvastatina 40 mg/d.	El grupo pitavastatina 2 mg alcanzó mayores reducciones de cLDL que el grupo simvastatina 20 mg (39 vs. 35%, respectivamente; p = 0,014), de c-no-HDL (p = 0,021) y CT (p = 0,041). La pitavastatina 4 mg tuvo efectos semejantes en todos los parámetros lipídicos en comparación con simvastatina 40 mg. Las tasas de efectos secundarios fueron similares al comparar la pitavastatina y simvastatina en los dos niveles de dosis.
Eriksson et al ¹⁰	Durante 12 semanas, 355 pacientes con hipercolesterolemia o dislipemia mixta y ≥ 2 FRCV fueron aleatorizados a pitavastatina 4 mg o simvastatina 40 mg.	Ambos tratamientos redujeron el cLDL de forma comparable (-44,0 vs. -43,8%, respectivamente; p = 0,829). El descenso en TG fue mayor con pitavastatina (-19,8 vs. -14,8%, respectivamente; p = 0,044), y hubo una tendencia a mayores aumentos en el cHDL (6,8 vs. 4,5%, respectivamente; p = 0,083).
Eriksson et al ¹¹	Estudio de extensión de 44 semanas con 156 pacientes dislipémicos de alto riesgo que habían completado previamente 12 semanas de tratamiento, recibieron pitavastatina 4 mg o simvastatina 40 mg. En el grupo simvastatina, 5 de 57 pacientes fueron titulados a 80 mg.	Al final del estudio, el 81,7% de los pacientes tratados con pitavastatina y el 75,4% de los pacientes tratados con simvastatina habían alcanzado los objetivos de cLDL de acuerdo con las recomendaciones del NCEP-ATP III, y del 84,2 y 73,7%, respectivamente, según los objetivos de la European Atherosclerosis Society.
Stender et al ¹³	Durante 12 semanas, 942 pacientes ≥ 65 años con hipercolesterolemia o dislipemia mixta fueron asignados al azar a 6 grupos de tratamiento con pitavastatina (1, 2 y 4 mg) vs. pravastatina (10, 20 y 40 mg).	Pitavastatina obtuvo mayores reducciones en cLDL comparado con pravastatina (31,4 a 44,3 vs. 22,4 a 34,0%, respectivamente; p <0,001 para todas las dosis), así como en CT y apo B. El descenso de TG fue mayor en los grupos pitavastatina dosis baja y alta. Se registraron mayores incrementos en cHDL en los grupos de pitavastatina dosis moderada y alta. Ambas estatinas fueron bien toleradas.
Ose et al ¹⁴	1353 pacientes con hipercolesterolemia o dislipemia mixta, tratados previamente con pitavastatina, atorvastatina o simvastatina durante 12 semanas en los estudios de fase III, recibieron pitavastatina 4 mg durante un máximo de 52 semanas.	Al final del estudio, casi las 3/4 partes de los pacientes alcanzaron los objetivos de cLDL. Las reducciones observadas en cLDL en el estudio doble ciego (-42,26%) se mantuvieron durante el seguimiento (-42,89%). Las concentraciones de cHDL aumentaron progresivamente alcanzando un incremento del 14,3% al final del estudio. Sólo el 4,1% de los pacientes interrumpieron el tratamiento por efectos secundarios.
Stender et al ¹⁵	En la fase de extensión de este estudio, 545 pacientes que completaron las 12 semanas del estudio comparativo entraron en uno de 60 semanas. Los pacientes fueron tratados con pitavastatina 2 mg/d, aumentando a 4 mg después de 8 semanas si no se alcanzaron los objetivos recomendados.	Sólo el 17% de los pacientes requirieron la titulación de dosis a 4 mg/d de pitavastatina. Al final del estudio, el 93,8% y el 89,0% de los pacientes alcanzaron los objetivos de cLDL según las recomendaciones del NCEP-ATP III y de la European Atherosclerosis Society, respectivamente. La pitavastatina fue bien tolerada y no se reportaron casos de mialgia grave, miopatía, miositis o rabdomiolisis.

Apo B: apolipoproteína B. cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad. cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad. CT: colesterol total. FRCV: factores de riesgo cardiovascular. NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III. TG: triglicéridos.

Pitavastatina y diabetes



En los últimos años, algunos estudios se han centrado en los efectos diabetógenos de las estatinas, y existen en la actualidad datos suficientes que apoyan la existencia de un nexo entre la terapia con estatinas y el aumento del riesgo de DM2²³⁻²⁵. Esto llevó a la *European Medicines Agency* en el 2012, a publicar unas directrices relacionadas con el aumento del riesgo de DM2 atribuido al tratamiento con estatinas²⁶.

Además, en condiciones de práctica clínica real, el riesgo de DM2 de nueva aparición crece a medida que incrementa el cumplimiento terapéutico²⁷. De acuerdo con las evidencias disponibles, se puede concluir que la "diabetogenicidad" de las estatinas no es un mito, sino una realidad bien establecida, constituyendo un efecto de clase atribuible al grupo de las estatinas, dosis-dependiente, que afecta más a estatinas de alta potencia, que tiene una clara relación con la edad, y que este riesgo se incrementa en los pacientes con SM.

La *European Society of Atherosclerosis* ha establecido unas recomendaciones en 2014 sobre el uso de estatinas en pacientes con alto riesgo de desarrollar DM2²⁸. Básicamente, en todos los pacientes con un riesgo cardiovascular elevado en quienes se considere el uso de estatinas, debería evaluarse el riesgo de DM2 a 10 años utilizando una puntuación de riesgo validada mediante el Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC). En los pacientes con enfermedad cardiovascular o un riesgo vascular elevado y una puntuación de riesgo de DM2 alta o muy alta (FINDRISC ≥ 15), deben medirse los niveles de HbA_{1c} y/o glucemia plasmática en ayunas antes de iniciar el tratamiento con estatinas, y evaluar de nuevo a los tres meses del inicio del tratamiento. También, se ha sugerido que el incremento ponderal durante el tratamiento con estatinas debe servir de control preventivo para la aparición de nuevos casos de DM2²⁹.

Aunque la evidencia clínica de los efectos diabetógenos de las estatinas es consistente y considerable, los mecanismos responsables deben todavía esclarecerse³⁰⁻³².

En contraste, el estudio CAPTAIN en 14 varones con SM mostró que el tratamiento con 4 mg/día de pitavastatina durante 6 meses no modificó significativamente la media de los parámetros relacionados con la glucosa/insulina³³. Asimismo, en otro estudio se describió una disminución de la proteína transportadora de la glucosa (Glut4) a través de la disminución de la síntesis de los isoprenoides con atorvastatina y no con pitavastatina. De acuerdo con los datos expuestos, un subanálisis del estudio LIVES reveló una disminución



significativa de 0,28% en los niveles de HbA_{1c} ($p < 0,001$) en 308 pacientes con DM2 después de 2 años de tratamiento con pitavastatina²². Por tanto, mientras que algunas estatinas se asocian con alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, la pitavastatina tiene un efecto neutro y posiblemente beneficioso especialmente útil en personas con DM2, o en riesgo de desarrollarla, como aquellos con SM. En abril de 2006 se inició el Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance (J-PREDICT)³⁴ para determinar si la pitavastatina (1-2 mg/día) en combinación con cambios del estilo de vida puede reducir la incidencia de DM2. Aunque el estudio finalizará en marzo 2015, los resultados preliminares del 2013 indican una disminución de la incidencia acumulada de DM2 del 18% con la administración de pitavastatina con respecto al grupo control (OR 0,82; IC 95%: 0,68-0,99; $p=0,041$)³⁵. El efecto positivo en el metabolismo glucídico se puede explicar a partir de estudios experimentales que demuestran que pitavastatina disminuye la resistencia a la insulina e incrementa la producción de adiponectina por la célula adiposa, aumentando la expresión de ARNm de adiponectina y $\alpha P2$ (FABP4)^{36,37}.

● Pitavastatina y función renal

A diferencia de las otras estatinas, en el estudio LIVES se refirió un efecto favorable de la pitavastatina sobre la función renal, con un incremento significativo del filtrado glomerular de 5,6 mL/minuto/1,73m² al final del seguimiento⁹. Es de destacar que dicho efecto se observó en los pacientes que en situación basal presentaban un filtrado glomerular < 60 mL/minuto/1,73m², siendo la presencia de proteinuria y el incremento en cHDL los factores predictores de la evolución de la función renal⁹. Por otra parte, en un estudio realizado con un pequeño tamaño muestral, la pitavastatina asociada a ezetimiba se acompañó de una disminución de la proteinuria³⁸. Todo ello sugiere que los pacientes con formas incipientes de alteración renal pueden tener un mejor pronóstico funcional a largo plazo con el uso de pitavastatina.



● Pitavastatina e interacciones medicamentosas

Los pacientes con SM o DM2 requieren un abordaje terapéutico multifactorial, precisando de varios fármacos para el control de los diferentes factores de riesgo cardiovascular. Un estudio con más de 950.000 registros de pacientes de dos bases de datos de Estados Unidos puso de manifiesto que el 83% de los pacientes dislipémicos utiliza una estatina metabolizada por el CYP3A4, y que del 25 al 30% de estos también recibió un inhibidor del CYP3A4³⁹. Este escenario clínico pone en relieve que los pacientes tratados con estatinas tienen un riesgo alto de interacciones medicamentosas, por lo que la mejor manera de prevenirlas sería utilizar una estatina con un bajo potencial de interacciones fármaco-fármaco.



Mientras que la lovastatina, simvastatina y atorvastatina se metabolizan principalmente por el CYP3A4 y la fluvastatina y rosuvastatina son metabolizadas por el CYP2C9, el grupo ciclopropilo de la pitavastatina desvía el fármaco del metabolismo por el CYP3A4 y permite que sólo una pequeña cantidad clínicamente insignificante se realice a través del CYP2C9. En consecuencia, la pitavastatina se elimina por la bilis sin cambios hepáticos, y menos del 5% se excreta en la orina. Por otra parte, mientras que los metabolitos tipo lactona de las otras estatinas se eliminan rápidamente por las isoenzimas del CYP, tanto la pitavastatina ácida y lactona tienen un metabolismo limitado⁴⁰. No es por tanto sorprendente que la incidencia de reacciones adversas musculares en un análisis *post hoc* del estudio LIVES no se vio afectada por la administración concomitante de pitavastatina con fármacos que inhiben una variedad de isoenzimas CYP⁴¹. Estos hallazgos confirman que la pitavastatina tiene un bajo potencial de interacciones medicamentosas. Hasta la fecha, el uso de la pitavastatina está contraindicado sólo en los pacientes tratados con ciclosporina. Su administración debe suspenderse temporalmente en aquellos que reciben eritromicina o ácido fusídico, y la dosis debe limitarse a 2 mg en los tratados con rifampicina.



Conclusiones

En general, **las estatinas son bien toleradas y tienen efectos similares en las concentraciones de cLDL en personas con y sin SM o DM 2**. Sin embargo, en comparación con otras estatinas, **pitavastatina tiene una estructura bioquímica única** que contribuye a una serie de **beneficios farmacológicos**, entre los que cabe resaltar su **alta eficacia en el descenso del cLDL, elevaciones clínicamente significativas en el cHDL, un efecto neutro o beneficioso sobre el control glucémico y un potencial reducido de interacciones medicamentosas**. Por lo tanto, la pitavastatina ofrece un valor terapéutico añadido en los pacientes con:

- SÍNDROME METABÓLICO Y/O PREDIABETES
- DIABETES TIPO 2
- ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA
- POLIFARMACIA EN RIESGO DE PRESENTAR INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS
- INTOLERANCIA A LAS ESTATINAS CONVENCIONALES

REFERENCIAS

1. Duggan ST. Pitavastatin: a review of its use in the management of hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia. *Drugs*. 2012;72:565-84.
2. Barrios V, Escobar C, Zamorano JL. Searching the place of pitavastatin in the current treatment of patients with dyslipidemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013; 11:1597-612.
3. Ginsberg H. Statins in cardiometabolic disease: what makes pitavastatin different? *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12(Suppl.1):S1.
4. Masana L. Pitavastatin in cardiometabolic disease: therapeutic profile. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12(Suppl.1):S2.
5. Yokote K, Bujo H, Hanaoka H, Shinomiya M, Mikami K, Miyashita Y, et al. Multicenter collaborative randomized parallel group comparative study of pitavastatin and atorvastatin in Japanese hypercholesterolemic patients: collaborative study on hypercholesterolemia drug intervention and their benefits for atherosclerosis prevention (CHIBA study). *Atherosclerosis*. 2008;201:345-52.
6. Budinski D, Arneson V, Hounslow N, Gratsiansky N. Pitavastatin compared with atorvastatin in primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia. *Clin Lipidol*. 2009;4:291-302.
7. Hiro T, Kimura T, Morimoto T, Miyauchi K, Nakagawa Y, Yamagishi M, et al. Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: a multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome] study). *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:293-302.
8. Ose L, Budinski D, Hounslow N, Arneson V. Comparison of pitavastatin with simvastatin in primary hypercholesterolaemia or combined dyslipidaemia. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:2755-64.
9. Kimura K, Shimano H, Yokote K, Urashima M, Teramoto T. Effects of pitavastatin (LIVALO tablet) on the estimated glomerular filtration rate (eGFR) in hypercholesterolemic patients with chronic kidney disease. Sub-analysis of the LIVALO Effectiveness and Safety (LIVES) Study. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17: 601-9.
10. Eriksson M, Budinski D, Hounslow N. Comparative efficacy of pitavastatin and simvastatin in high-risk patients: a randomized controlled trial. *Adv Ther*. 2011;28: 811-23.
11. Eriksson M, Budinski D, Hounslow N. Long-term efficacy of pitavastatin versus simvastatin. *Adv Ther*. 2011;28:799-810.
12. Teramoto T. The clinical impact of pitavastatin: comparative studies with other statins on LDL-C and HDL-C. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13:859-65.
13. Stender S, Budinski D, Gosho M, Hounslow N. Pitavastatin shows greater lipid-lowering over 12 weeks than pravastatin in elderly patients with primary hypercholesterolaemia or combined (mixed) dyslipidaemia. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20:40-53.
14. Ose L, Budinski D, Hounslow N, Arneson V. Long-term treatment with pitavastatin is effective and well tolerated by patients with primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia. *Atherosclerosis*. 2010;210:202-8.



15. Stender S, Budinski D, Hounslow N. Pitavastatin demonstrates long-term efficacy, safety and tolerability in elderly patients with primary hypercholesterolaemia or combined (mixed) dyslipidaemia. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20:29-39.
16. 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;36:709-31.
17. Barter PJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer MK, Nicholls SJ. Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database. *J Lipid Res.* 2010;51:1546-53.
18. Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer M, Barter PJ. Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of atorvastatin versus rosuvastatin versus simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). *Am J Cardiol.* 2010;105:69-76.
19. 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;35:139-51.
20. Teramoto T, Shimano H, Yokote K, Urashima M. Effects of pitavastatin (LIVALO Tablet) on high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb.* 2009;16:654-61.
21. Maruyama T, Takada M, Nishibori Y, Fujita K, Miki K, Masuda S, et al. Comparison of preventive effect on cardiovascular events with different statins. The CIRCLE study. *Circ J.* 2011;75:1951-9.
22. Teramoto T, Shimano H, Yokote K, Urashima M. New evidence on pitavastatin: efficacy and safety in clinical studies. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11:817-28.
23. Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, Barzilai N, Alderman M, Ridker PM. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2009;32:1924-9.
24. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet.* 2010;375:735-42.
25. Ridker PM, Pradhan A, Mac Fadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet.* 2012;380:565-71.
26. Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) December 2011. EMA/CHMP/PhVWP/973945/2011. (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/01/WC500120115.pdf)
27. Corrao G, Ibrahim B, Nicotra F, Soranna D, Merlino L, Catapano AL, et al. Statins and the risk of diabetes: evidence from a large population-based cohort study. *Diabetes Care.* 2014;37:2225-32.
28. Sattar NA, Ginsberg H, Ray K, Chapman MJ, Arca M, Aversa M, et al. The use of statins in people at risk of developing diabetes mellitus: evidence and guidance for the clinical practice. *Atheroscler Suppl.* 2014;15:1-15.
29. Ong KL, Waters DD, Messig M, DeMicco DA, Rye KA, Barter PJ. Effect of change in body weight on incident diabetes mellitus in patients with stable coronary artery disease treated with atorvastatin (from the Treating to New Targets study). *Am J Cardiol.* 2014;113:1593-8.
30. Bellia A, Rizza S, Lombardo MF, Donadel G, Fabiano R, Andreadi K, et al. Deterioration of glucose homeostasis in type 2 diabetic patients one year after beginning of statins therapy. *Atherosclerosis.* 2012;223:197-203.
31. Braut M, Ray J, Gomez Y-H, Mantzoros CS, Daskalopoulou SS. Statin treatment and new-onset diabetes: a review of proposed mechanisms. *Metabolism.* 2014;63:735-45.
32. Nowis D, Malenda A, Furs A, Oleszczak B, Sadowski R, Chlebowska J, et al. Statins impair glucose uptake in human cells. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2014;26;2:e00001.
33. Chapman MJ, Orsoni A, Robillard P, Hounslow N, Sponseller CA, Giral P. Effect of high-dose pitavastatin on glucose homeostasis in patients at elevated risk of new-onset diabetes: insights from the CAPITAIN and PREVAIL-US studies. *Curr Med Res Opin.* 2014;30:775-84.
34. Yamazaki T, Kishimoto J, Ito C, Noda M, Odawara M, Terauchi Y, et al. Japan prevention trial of diabetes by pitavastatin in patients with impaired glucose tolerance (The J-PREDICT study): rationale, study design, and clinical characteristics of 1269 patients. *Diabetol Int.* 2011;2:134-40.
35. Odawara M, Yamazaki T, Kishimoto J, Ito C, Noda M, Terauchi Y, et al. Effect of pitavastatin on the incidence of diabetes in Japanese individuals with impaired glucose tolerance. Abstract presented: 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). 23-27 Sept. 2013; Barcelona, España. (Disponibile en: <http://www.easd2013.com>)
36. Nicholson AC, Hajjar DP, Zhou X, He W, Gotto AM Jr, Han J. Anti-adipogenic action of pitavastatin occurs through the coordinate regulation of PPARgamma and Pref-1 expression. *Br J Pharmacol.* 2007;151:807-15.
37. Ishihara Y, Ohmori K, Mizukawa M, Hasan AU, Noma T, Kohno M. Beneficial direct adipotropic actions of pitavastatin in vitro and their manifestations in obese mice. *Atherosclerosis.* 2010;212:131-8.
38. Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, et al. Co-administration of ezetimibe enhances proteinuria-lowering effects of pitavastatin in chronic kidney disease patients partly via a cholesterol-independent manner. *Pharmacol Res.* 2010;61:58-61.
39. Ming EE, Davidson MH, Gandhi SK, Marotti M, Miles CG, Ke X, et al. Concomitant use of statins and CYP3A4 inhibitors in administrative claims and electronic medical records databases. *J Clin Lipidol.* 2008;2:453-63.
40. Fujino H, Saito S, Tsunenari Y, Kojima J, Sakaeda T. Metabolic properties of the acid and lactone forms of HMG-CoA reductase inhibitors. *Xenobiotica.* 2004;34:961-71.
41. Teramoto T. Pitavastatin co-administration with CYP450 inhibitors does not increase the incidence of muscle-associated adverse drug reactions: 2-year data from 19,925 patients in the LIVES observational study [abstract]. In XVI International Symposium on Atherosclerosis – ISA2012; Sydney, 26 March 2012. [http://www.arinex.com.au/abstracts/isa2012/pdf/books/Monday_Abstracts_ISA2012.pdf]



DOCUMENTO de EXPERTOS

Pitavastatina en el arsenal terapéutico de las estatinas en la práctica clínica

AVALADO POR:



sea
Sociedad Española
de Arteriosclerosis

ESTEVE
más cerca