

CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



REVISIÓN

Pitavastatina: una nueva alternativa en el tratamiento de la dislipemia[☆]

Ángel Díaz Rodríguez*, Adalberto Serrano Cumplido, David Fierro González, Luis Alberto Rodríguez Arroyo, Francisco-Javier García-Norro Herreros, Serafín de Abajo Olea, Isidro López Rodríguez, Josefa María Panisello Royo, Jose Carlos Minguez Villar, Jesús Palomo del Arco, Rafael Colás Chacartegui, Vicente Pascual Fuster y Juan Carlos Verdes-Montenegro Atalaya, en representación del Grupo de Lípidos de SEMERGEN

Recibido el 2 de octubre de 2011; aceptado el 20 de octubre de 2011

Disponible en Internet el 15 de diciembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Pitavastatina;
Tratamiento
farmacológico;
Hipolipemiante;
Eficacia;
Perfil Lipídico;
Seguridad

Resumen Las estatinas disminuyen significativamente los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y reducen el riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV) sin un límite inferior a partir del cual la disminución de los lípidos no es beneficiosa. Las guías actuales recomiendan niveles de cLDL inferiores a 100 mg/dl en pacientes con ECV establecida e inferiores a 70-80 mg/dl en pacientes de muy alto riesgo. En los pacientes que alcanzan las cifras de objetivo en términos de cLDL, el riesgo cardiovascular solo se reduce aproximadamente una tercera parte, permaneciendo un importante riesgo residual, debido en parte a dislipemia aterogénica y sus componentes. Por lo tanto, se deduce que las estatinas más eficaces son las que se dirigen al control del perfil lipídico en general, además de una reducción potente del cLDL.

Dentro del grupo de las estatinas que cumplan con lo anterior, la pitavastatina, una estatina sintética, moderadamente lipofílica, que se absorbe de forma amplia sin interaccionar con los alimentos y dotada de una elevada biodisponibilidad, tiene un notable impacto en el perfil lipídico global, con una significativa potencia en la reducción del cLDL. A dosis equivalentes a las de otras estatinas potentes consigue reducciones de cLDL de hasta el 45%, y alrededor del 90% de los casos logran los valores terapéuticos objetivo de la European Atherosclerosis Society (EAS), eleva el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) hasta en un 14% (incluso un 24,6% en pacientes con HDL muy bajo), disminuye los triglicéridos un 17% y modifica favorablemente el resto de parámetros lipídicos a largo plazo. No se metaboliza de forma significativa con el CYP450 3A4, por lo que presenta escasas interacciones medicamentosas, minimizando el riesgo de efectos adversos en el paciente polimedicado (anciano, diabético, nefrópata, hipertenso, cardiópata, pacientes con elevado riesgo cardiovascular). Posee efectos pleiotrópicos de clase y efectos pleiotrópicos específicos a nivel del metabolismo de los hidratos de carbono,

[☆] Revisores externos: Joan Pedro-Botet Montoya, Lluís Masana Marín. Sociedad Española de Arteriosclerosis.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: med015917@yahoo.es (Á. Díaz Rodríguez).

KEYWORDS

Pitavastatin;
Pharmacological
treatment;
Lipid therapy;
Efficacy;
Lipid profile;
Safety

filtrado glomerular, liposidad, etc., más allá de la disminución de lípidos, que se pueden añadir a la reducción del riesgo residual. Los perfiles de tolerabilidad y de toxicidad parecen óptimos y están avalados por un importante número de pacientes tratados en la actualidad.

© 2011 Elsevier España, S.L. y SEA. Todos los derechos reservados.

Pitavastatin: A new alternative in the treatment of dyslipidemia

Abstract Statins decrease LDLc levels significantly and reduce the risk of cardiovascular disease (CVD). There is no lower threshold from which the lipid-lowering effect is not beneficial. Current guidelines recommend LDLc levels below 100 mg/dL in patients with established CVD and less than 70-80 mg/dL in very high risk patients. In patients at LDLc target, the risk of major cardiovascular events is only reduced about one third, remaining an important residual risk, due in part to atherogenic dyslipidemia and its components. It therefore follows that the most effective statins have a general lipid profile and a strong reduction in LDLc.

Pitavastatin belongs to the statin group that fulfils the above-mentioned requirements. Pitavastatin is a synthetic statin, moderately lipophilic with a good oral absorption and low risk of drug-food interaction and a high bioavailability. It produces an important change in the overall lipid profile with a significant reduction in LDLc levels. Pitavastatin, at equivalent doses to other strong statins, gets decreases in LDLc up to 45%, about 90% of patients treated with pitavastatin reach the EAS treatment target, it increases HDLc up to 14% (even to 24,6% in patients with a very high level of HDLc), decreases TG by 17% and positively changes the rest of other lipid parameters, in the long term. Pitavastatin is not metabolized in significant by CYP450 3A4, therefore it has a low drug-drug interaction profile, especially in the polymedicated patients (elderly, diabetic, nephropathic, hypertensive, heart disease and patients with a high risk cardiovascular). Also, pitavastatin has statins class pleiotropic effects and specific ones effects about carbohydrate metabolism, glomerular filtration, adiponectin... beyond lipid lowering, which can be added to the reduction of residual risk. Pitavastatin is well tolerated, not toxicity and safety data are supported by a significant number of patients currently treated.

© 2011 Elsevier España, S.L. and SEA. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de mortalidad en España^{1,2} y en la mayoría de los países industrializados. En los últimos años, diferentes evidencias experimentales, epidemiológicas y clínicas han subrayado el papel de la dislipemia en la ECV³. El control del perfil lipídico se ha convertido en una medida preventiva de primer orden al ser factores de riesgo cardiovascular independientes que poseen gran valor predictivo en el riesgo cardiovascular⁴.

Esta realidad ha contribuido al éxito de fármacos inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas). Las estatinas son los hipolipemiantes más avalados, tanto por ensayos clínicos aleatorizados como por metaanálisis, demostrando su eficacia para reducir significativamente los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), reducir el riesgo de ECV, la morbilidad y la mortalidad cardiovascular sin que se haya encontrado un límite por debajo del cual la disminución de lípidos no se mostrara beneficiosa.

La relación entre los niveles de cLDL y el riesgo relativo para enfermedad coronaria, en escala logarítmica, es consistente entre muchos estudios clínico-epidemiológicos. Estos datos sugieren que por cada disminución de 30 mg/dl en cLDL, el riesgo relativo para la enfermedad coronaria disminuye proporcionalmente en un 30% y para el ictus en un 20%⁵. En un metaanálisis posterior se demostró que una reducción del cLDL de 1 mmol/l (39 mg/dl) se acompaña de una reducción de los episodios coronarios del 23% y una reducción

de los episodios vasculares del 21%⁶. Otro metaanálisis de 20 estudios de intervención con estatinas en monoterapia mostró que cada mmol/l de reducción de cLDL se asociaba con una reducción significativa del 20% en el riesgo de ECV⁷. En este estudio, el control de cLDL fue el determinante más fuerte de reducción del riesgo, y era independiente de la concentración basal de cLDL, lo que pone de manifiesto la importancia de lograr los objetivos de cLDL para la reducción del riesgo cardiovascular.

Actualmente se dispone de suficiente evidencia en los pacientes con enfermedad coronaria de riesgo muy elevado para poder afirmar que cuanto más bajo es el cLDL, mejor.

Las Guías de tratamiento actualmente utilizadas en nuestro país recomiendan como objetivos para prevención primaria cLDL <130 mg/dl⁸, para prevención secundaria cLDL <100 mg/dl, y en los pacientes de muy alto riesgo, cLDL <80-70 mg/dl^{5,8,9}.

En España, el 20% de la población tiene una colesterolemia ≥ 250 mg/dl, y el 50-69% la tienen ≥ 200 mg/dl^{2,10,11}, de los cuales el 50% no sabe que es hipercolesterolémico¹¹. El grado de tratamiento farmacológico de la dislipemia en las consultas españolas es moderadamente alto (72,6%), pero el grado de control es muy bajo, oscilando entre el 15 y el 50% según diferentes estudios¹¹⁻¹⁷, y es más bajo en los pacientes de alto riesgo, contrariamente a lo deseable.

En Europa, el estudio EUROASPIRE III puso de manifiesto que solo el 88,8% de los pacientes con cardiopatía isquémica estaban recibiendo tratamiento hipolipemiante, y que, de estos, casi el 43% no alcanzan los objetivos de control¹⁸.

Del mismo modo, el segundo Proyecto de Evaluación de Tratamiento de Lípidos (LTAP-2) mostró que la proporción de pacientes que no han alcanzado los objetivos de cLDL según las directrices nacionales se sitúa entre el 16 y el 53% en 9 países de todo el mundo¹⁹.

Por ello es importante seguir un protocolo orientado a la consecución de objetivos, con visitas sistematizadas a las consultas médicas y de enfermería de atención primaria, así como realizar una adecuada educación sanitaria. Pero tan importante, o más, es disponer de fármacos de primera línea de tratamiento seguros y bien tolerados que nos permitan prescribir a nuestros pacientes estatinas de alta eficacia, que puedan reducir la necesidad de la titulación para lograr los objetivos terapéuticos, aumenten el grado de adherencia al tratamiento por la baja incidencia de efectos adversos y reduzcan el riesgo potencial de interacciones farmacológicas en los pacientes polimedicados²⁰.

Incluso en los pacientes que alcanzan el objetivo recomendado de cLDL, el riesgo de episodios vasculares graves solo se reduce en torno a la tercera parte. Por tanto, persiste un riesgo residual muy alto de nuevos episodios, atribuible, entre otros factores, a la dislipemia aterogénica, caracterizada por elevación de los triglicéridos, descenso del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), presencia de partículas LDL pequeñas y densas, aumento del colesterol no-HDL y de apo B. Por ello, las estatinas más eficaces son las que permiten controlar no solo el cLDL sino el perfil lipídico en su totalidad, sin olvidar que en muchos pacientes, y especialmente en los diabéticos, será preciso recurrir a la terapia combinada para conseguir tanto el objetivo de cLDL como el de cHDL y de triglicéridos.

Aunque el efecto clínico de estos fármacos se atribuye principalmente a la reducción del cLDL, algunos estudios clínicos y muchos estudios experimentales indican que parte de su actividad cardioprotectora puede deberse a una combinación de efectos pleiotrópicos²¹. Estos efectos, independientes de la reducción de colesterol, pueden ser debidos a un efecto de clase por inhibición de la vía del mevalonato modulando la biodisponibilidad de otros compuestos que intervienen en diversas funciones celulares, e incluyen: efectos antiinflamatorios, mejoría de la función endotelial y estabilización de la placa ateromatosa. Estos efectos pleiotrópicos de clase dependerán de la eficacia de la estatina y de la dosis empleada. Pero además podemos identificar otros efectos pleiotrópicos propios de cada estatina que suponen un valor añadido.

A continuación, dada la reciente comercialización en España de la pitavastatina, hemos considerado de interés científico realizar una revisión de esta nueva estatina, destacando sus características diferenciales con las estatinas ya disponibles.

Mecanismo de acción y acciones farmacológicas

La pitavastatina es una estatina desarrollada en Japón, donde se comercializa desde el año 2003. En el año 2009 la Food and Drug Administration autorizó su uso²² y en el año 2011 fue autorizada por la Agencia Europea de Medicamentos, comercializándose en nuestro país a las dosis de 1, 2 y 4 mg. Está indicada para el tratamiento de las

hipercolesterolemias primarias y la dislipemia mixta cuando la respuesta a la dieta y a las modificaciones del estilo de vida no sean suficientes.

Tiene una estructura característica, con un heptonato en su estructura básica y un anillo quinolinico. En comparación con otras estatinas, la pitavastatina está diseñada específicamente para inhibir la HMG-CoA reductasa con un novedoso grupo ciclopropilo sintético en su cadena lateral que le confiere una serie de ventajas farmacodinámicas y farmacocinéticas, que tienen una gran trascendencia en su perfil de eficacia y seguridad^{23,24}.

Esta novedosa estructura incluye una inhibición más potente de la HMG-CoA reductasa, de forma competitiva, parcial y reversible, bloqueando la síntesis hepática del colesterol en dosis muy inferiores a las requeridas por otras estatinas. El efecto final es la potente reducción de la concentración del colesterol total y del cLDL. Adicionalmente, disminuye la concentración de triglicéridos, aumenta de forma consistente y mantenida los niveles de cHDL y aumenta la síntesis de apo A-I reduciendo su catabolismo²⁵, disminuye los niveles de apo B y el cociente apo B/apo A-I, junto con los niveles de colesterol no-HDL, que constituyen marcadores potenciales de todas las lipoproteínas aterogénicas.

Independientemente de estos efectos en el perfil lipídico, la pitavastatina ha mostrado poseer una serie de efectos pleiotrópicos propios que pueden aportar un beneficio añadido en función de las características de los pacientes.

Farmacocinética y farmacodinámica de la pitavastatina

La pitavastatina es una estatina sintética, como la atorvastatina, la fluvastatina y la rosuvastatina. La simvastatina y la pravastatina son semisintéticas, y la lovastatina es de origen microbiano.

La pitavastatina tiene un carácter lipofílico, al igual que la atorvastatina, la simvastatina, la lovastatina y la fluvastatina. En cambio, la pravastatina y la rosuvastatina son hidrofílicas. La pitavastatina es la estatina lipófila que posee las propiedades más hidrófilas; en este sentido, ofrece un equilibrio entre ambos, y su grado de lipofilia es una de sus características más destacadas, lo que le otorga la capacidad de entrar en las células hepáticas de forma eficaz con el fin de inhibir el colesterol, con un nivel de hidrofilia que evita una mayor exposición sistémica y absorción por los tejidos no hepáticos.

Se administra como un fármaco activo, un compuesto original en forma de ácido libre, y ejerce su acción de forma directa sobre la enzima, al igual que otras estatinas de segunda y tercera generación (anillo abierto), como la pravastatina, la fluvastatina, la atorvastatina y la rosuvastatina. En cambio, las primeras estatinas comercializadas (la lovastatina y la simvastatina) se administran como profármacos, tienen el anillo cerrado y, por lo tanto, deben sufrir una hidrólisis en el hígado para poder ejercer sus efectos farmacológicos.

La pitavastatina se absorbe de forma amplia (80%) sin interacciones con los alimentos, al igual que la simvastatina y la rosuvastatina. Los alimentos disminuyen la biodisponibilidad de la atorvastatina en un 13%, la de la fluvastatina

entre un 15 y un 25%, y la de la pravastatina en un 30%. En cambio, aumentan la biodisponibilidad de la lovastatina en un 50%. Al igual que las otras estatinas, actúa rápidamente inhibiendo la HMG-CoA reductasa en pocas horas, consiguiendo más del 90% del efecto reductor de cLDL en 4 semanas de tratamiento, de forma estable, sin que se observe fenómeno de tolerancia en los tratamientos crónicos. Además, estimula la captación hepática de cLDL de la circulación aumentando el número de receptores hepáticos de LDL, reduciendo el cLDL de la circulación general en mayor medida que la atorvastatina y la simvastatina²⁶ mediante la inducción de la expresión de gen del receptor de LDL.

Mecanismos de transporte intrahepático

El transporte de las estatinas al interior de los hepatocitos está mediado por un conjunto de proteínas transportadoras que participan en la absorción hepática de varios fármacos con los que las estatinas pueden interaccionar por un mecanismo de tipo competitivo, localizadas en la membrana de los hepatocitos humanos. Los principales tipos de proteínas transportadoras son los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP), el polipéptido cotransportador de Na y taurocolato (NTCP), el transportador de aniones orgánicos 2, y el transportador de cationes orgánicos 1.

La pitavastatina es transportada activamente a los hepatocitos humanos por múltiples transportadores hepáticos; principalmente provienen del grupo de proteínas OATP (proteínas transportadoras de aniones orgánicos), y son OATP1B1, OATP1B3 y OATP2B1. Esto es importante, porque existen varias rutas hacia la célula por las que la pitavastatina puede entrar en ella para inhibir la síntesis de los esteroides. Los fármacos coadministrados también pueden competir por estas proteínas transportadoras e inhibirlas, disminuyendo la captación hepática de la pitavastatina y aumentando su concentración plasmática. La existencia de varias vías alternativas hacia las células hepáticas puede contribuir a minimizar estas interacciones. Las escasas interacciones que presenta la pitavastatina son por esta vía. La interacción más fuerte por esta vía es con la ciclosporina, y su utilización conjunta está contraindicada de forma absoluta. Otra interacción fuerte es con la eritromicina y en menor medida con los otros macrólidos, por lo que cuando se coadministre con eritromicina se recomienda suspender el tratamiento con pitavastatina durante su empleo. Otras interacciones de tipo intermedio por este mecanismo son con la rifampicina y el gemfibrocilo, por lo que ha de tenerse precaución con su uso concomitante. La pitavastatina no interacciona —o presenta interacciones leves— con el fenofibrato, el ezetimibe, los anticoagulantes orales, la digoxina y los inhibidores de la proteasa, por lo que puede usarse asociada a ellos.

El OATP1B1 es el transportador más utilizado por todas las estatinas comercializadas. El OATP1B3 interviene en el transporte de la fluvastatina, la rosuvastatina, la pravastatina y la simvastatina. El OATP2B1 interviene en el transporte de la atorvastatina, la fluvastatina, la pravastatina y la rosuvastatina, y el OAT1A2, en el transporte de la lovastatina y de la rosuvastatina. El transporte activo de las estatinas por estos y otros transportadores al interior del

Tabla 1 Variables farmacocinéticas de las estatinas

Origen	Monoterapia con estatinas						
	Atorvastatina Sintético	Simvastatina Semisintético	Lovastatina Microbiano	Pravastatina Semisintético	Fluvastatina Sintético	Rosuvastatina Sintético	Pitavastatina Sintético
Solubilidad	Lipofílica	Lipofílica	Lipofílica	Hidrofílica	Lipofílica	Hidrofílica	Lipofílica
Pro-droga	No	Sí	Sí	No	No	No	No
Absorción (%)	30	65-85	31	37	98	50	80
Eliminación hepática (%)	>70	78-87	>70	66	68	90	Biliar
Biodisponibilidad	12	<5	<5	17	10-35	20	>60
Afectación por alimentos	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	No
Unión a proteínas (%)	>98	>95	96-98,5	43-54	>98	88	96
Excreción renal	2	13	30	60	6	10	<2
Metabolitos activos	Sí, activos	Sí	Sí	Sí, inactivos	Sí, inactivos	No	No
Rango de dosis (mg)	10-80	5-80	10-80	5-40	5-40	5-80	1-4
Metabolismo por CYP / Isoformas	3A4	3A4	3A4	No	2C9	2C9/2C19(<10%)	2C9 Mínimo
Semivida (h)	15-30	2-3	2-3	1,3-2,8	0,5-2,3	20	11-18

Modificada de Saito et al.³⁰.

Tabla 2 Resumen de la farmacocinética y la farmacodinámica de la pitavastatina

Parámetro farmacocinético	Participación de la pitavastatina
Absorción en el hígado	OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 y NTCP
Principal ruta metabólica	Lactonización / glucuronidación
Enzimas que intervienen en la formación de la lactona	UGT: UGT1A3 y UGT2B7
Isoformas del CYP: compuesto original de pitavastatina	No se metaboliza por el CYP 3A4. CYP 2C9 marginal y menos para CYP 2C8.
Isoformas del CYP: metabolito de lactona	CYP 3A4 marginal y menos para CYP 2D6
Salida de las células hepáticas	Salida de la célula hepática a través de múltiples proteínas BCRP, MDR1, MRP2
Circulación enterohepática eficiente	Célula hepática - bilis - intestino delgado (absorción en el íleon hacia la circulación portal) - célula hepática
Vida media terminal	Aproximadamente 12 h
Excreción	79% en el intestino y 15% renal (3% como compuesto original inalterado)

hepatocito es el responsable de las múltiples interacciones farmacológicas de todas estas estatinas.

Metabolismo hepático

La pitavastatina presenta un mínimo metabolismo hepático por efecto de primer paso (circulación enterohepática), lo que contribuye a una semivida prolongada y a una alta biodisponibilidad —mayor del 60%—, a diferencia del resto de estatinas, que presentan muy baja biodisponibilidad sistémica. Se une a proteínas en más de un 96%, tiene una vida media de entre 11 y 12 h, prácticamente no se metaboliza, se elimina mayoritariamente por vía biliar y su excreción renal como fármaco activo es mínima (menos del 2%), lo que la convierte en un hipolipemiente ideal en los pacientes con alteración de la función renal.

La principal ruta metabólica de la pitavastatina es la lactonización/glucuronización, por lo que una vez dentro del hepatocito es rápidamente glucuronizada al menos por cinco isoformas de la uridin difosfato-glucuroniltransferasa diferentes (UGT). Las principales UGT implicadas son UGT1A1, UGT1A3 y UGT2B7, que se convierten en pitavastatina lactona, una forma inactiva por la reacción de eliminación del ácido glucurónico²⁷.

La pitavastatina, a pesar de ser lipofílica, no interactúa con el CYP450 3A4 por la presencia del grupo ciclopropilo en su estructura²⁴, a diferencia de otras estatinas lipofílicas, como la atorvastatina, la simvastatina y la lovastatina, que se metabolizan a través del CYP 3A4. La fluvastatina se metaboliza principalmente a través del CYP 2C9²⁸. Entre las estatinas hidrófilas, la rosuvastatina utiliza el CYP 2C9 y CYP 2C19 en un bajo porcentaje (<10%), mientras que la pravastatina no se metaboliza por la vía del CYP, sino que lo hace a través de otras vías enzimáticas (glucuronización) del hepatocito²⁹. El metabolismo por el CYP 3A4 de la pitavastatina tiene propiedades similares a las estatinas hidrófilas, por lo que se clasifica como una estatina tipo no metabolizable por el CYP 3A4 (tabla 1)³⁰, y aunque interactúa con el CYP 2C9 y el CYP 2C8, es mínimamente metabolizada por el CYP 2C9³¹, y clínicamente no es detectable³².

Después de que la pitavastatina haya ejercido su efecto farmacológico en la célula hepática, el hígado secreta la

pitavastatina y su lactona principalmente hacia la bilis a través de diversos transportadores (MDR1, MDP2, BCRP). La pitavastatina activa lo hace a través de la MDP2 y la BCRP, mientras que la forma lactona lo hace a través de la MDR1³³.

La pitavastatina, al no metabolizarse por el CYP 3A4, no interviene en las interacciones farmacológicas por esta vía³⁴, lo que junto con otras características farmacocinéticas (tabla 2), puede contribuir a una eficacia y seguridad más estables, especialmente en pacientes polimedicados, minimizando el riesgo de efectos adversos en comparación con otras estatinas lipofílicas que utilizan la vía del CYP 3A4. Por otro lado, la pitavastatina es segura, bien tolerada y más eficaz que la pravastatina en pacientes ancianos³⁵.

Eficacia

Eficacia sobre el perfil lipídico

El efecto reductor del cLDL de las estatinas es dependiente de la dosis y la seguridad disminuye con el aumento de la dosis. Por lo tanto, el efecto reductor del cLDL con la dosis inicial es muy importante, y las estatinas se clasifican en potentes cuando consiguen descensos significativos de cLDL con la dosis inicial. Dentro del grupo de las estatinas «potentes» existen tres estatinas comercializadas en España, la atorvastatina, la rosuvastatina y la pitavastatina, que puedan aportar dichos valores. Es por esto que deberían considerarse las estatinas más representativas, porque se dirigen eficazmente a la modificación y/o control global del perfil lipídico, con una significativa potencia en la reducción del cLDL; a dosis equivalentes consiguen reducciones de entre el 40 y el 50% sobre el cLDL (tabla 3)³⁶ y establecen en más del 75% de los casos el alcance de los valores terapéuticos objetivo.

Los resultados de los estudios clínicos realizados con la pitavastatina demuestran que es eficaz en la reducción de cLDL en el tratamiento a corto y largo plazo en pacientes con hipercolesterolemia primaria (incluyendo hipercolesterolemia familiar) y dislipemia mixta, siendo una alternativa interesante al tratamiento con otras estatinas. Las reducciones de cLDL medias se sitúan entre el 31 y el 45%³⁷, que

Tabla 3 Porcentaje de reducción de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) de las estatinas

Estatina	20-25%	26-30%	31-35%	36-40%	41-50%	51-55%	56-60%
Pravastatina ^a	10 mg	20 mg	40 mg				
Fluvastatina	20 mg	40 mg	80 mg				
Lovastatina	10 mg	20 mg	40 mg	80			
Simvastatina		10 mg	20 mg	40 mg	80 mg		
Atorvastatina			10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	
Rosuvastatina ^a				5 mg	10 mg	20 mg	40 mg ^b
Pitavastatina			1 mg	2 mg	4 mg		

Modificado de: Mahley y Bersot³⁶.

^a Estatinas hidrosolubles.

^b Dosis no comercializada en España.

en pacientes con hipercolesterolemia familiar pueden llegar hasta el 48%³⁸.

Tras el control del cLDL se propugna la mejoría de los otros componentes del perfil lipídico con el objeto de reducir el riesgo residual que subyace tras la dislipemia aterogénica y otras alteraciones del perfil lipídico^{6,39}. La pitavastatina modifica de forma muy favorable el perfil lipídico: desciende el cLDL un 42,89%, el colesterol total un 29,89%, los triglicéridos un 17,45%, el colesterol no-HDL un 39,60%, la apo B un 36,25% y el cLDL oxidado un 30,08%, y aumenta el cHDL en un 14,32% y la apo A-I un 2,4%⁴⁰. En otro estudio reciente, el incremento de la apo A-I se sitúa en el 18,5%⁴¹ (fig. 1).

El incremento del cHDL se produce de forma sostenida en el tiempo, llegando al 13,6% a las 52 semanas⁴²; las cifras son aun mayores en el estudio LIVES, en el que las concentraciones de cHDL aumentaron en un 14,0 y un 24,9%, respectivamente, después de 12 y 104 semanas de tratamiento en pacientes con niveles muy bajos de cHDL (<1,0 mmol/l; <39 mg/dl)⁴³. Este fuerte incremento del cHDL es atribuible a un mecanismo propio a través de tres vías de interacción²⁵: a) induciendo la expresión de apo A-I en mayor medida que la atorvastatina y la simvastatina; b) aumentando la expresión del transportador de casete de unión a ATP (ABCA1) protegiendo a la apo A-I de su catabolismo,

y c) suprimiendo la actividad de Rho y Rho-cinasa, lo que aumenta los niveles de apo A-I a través de una vía adicional.

Esta elevación del cHDL por un mecanismo conocido y de forma mantenida en el tiempo es un rasgo diferencial de la pitavastatina sobre el resto de estatinas que se produce en una amplia variedad de pacientes (ancianos, polimedicados, diabéticos y pacientes con alto riesgo cardiovascular)^{40,44}.

Eficacia en ancianos y polimedicados

En los pacientes ancianos (≥ 65 años) las enfermedades concomitantes, la polimedicación y el aumento de efectos secundarios relacionados con el tratamiento con estatinas conducen a su infrautilización y a la falta de adherencia al tratamiento.

Los datos del estudio PROSPER, los subanálisis de los principales estudios de intervención, así como varios ensayos clínicos pequeños, respaldan los beneficios del tratamiento con estatinas en los ancianos y en pacientes con diabetes. A pesar de esto, las estatinas se utilizan muy poco en estos grupos de riesgo. Estos dos grupos, así como los pacientes más jóvenes sin diabetes que requieran tratamiento con varios fármacos, tienen un mayor riesgo de presentar interacciones farmacológicas.

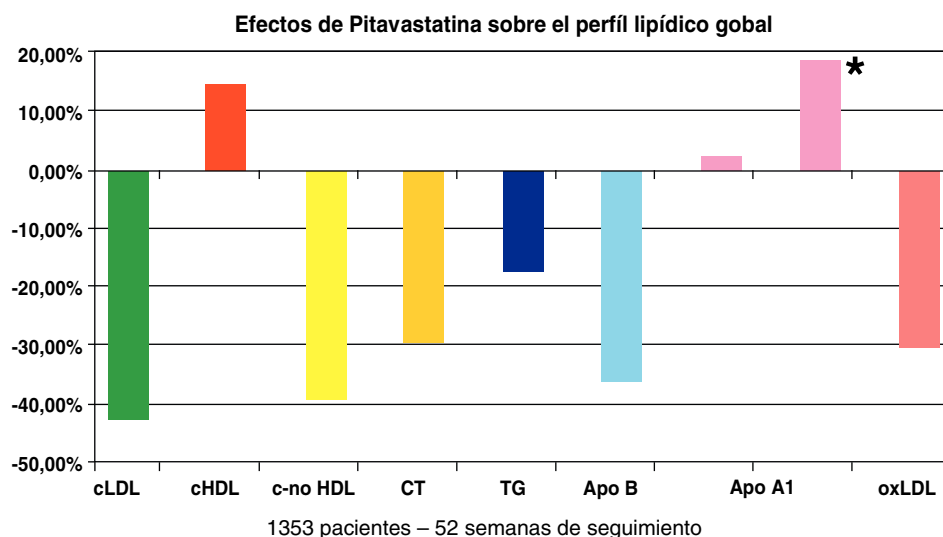


Figura 1 Efectos de la pitavastatina sobre el perfil lipídico global. Elaborado de Osea et al.⁴⁰. (* Hiro et al.⁴¹)

En un estudio clínico con 942 pacientes ≥ 65 años (434 tratados con pitavastatina 1, 2 o 4 mg y 301 tratados con pravastatina 10, 20 o 40 mg) con hipercolesterolemia primaria y dislipemia mixta, los valores de cLDL disminuyeron en un 31, un 39 y un 44,3%, respectivamente, y alrededor del 90% de los pacientes lograron el objetivo del tratamiento de la European Atherosclerosis Society (EAS). Más del 80% de los pacientes tomaban medicación concomitante, pero la incidencia de reacciones adversas fue similar en todos los grupos de tratamiento⁴⁵.

Efectos en pacientes con diabetes

Un metaanálisis reciente ha puesto de manifiesto que el tratamiento con estatinas se asocia con un incremento del 9% en el riesgo de diabetes, y que el riesgo de desarrollar diabetes con estatinas fue más alto en los estudios con pacientes de más edad⁴⁶. El efecto se centra especialmente en el uso de rosuvastatina, que incrementa ligeramente la incidencia de diabetes en comparación con el grupo que no recibe estatinas.

En un reciente estudio realizado con rosuvastatina se describe un incremento significativo de un 0,1% de la HbA1c en los pacientes tratados con rosuvastatina en comparación al grupo tratado con placebo. Los pacientes pre-diabéticos (glucemia en ayunas: 5,6-6,9 mmol/l) tratados con rosuvastatina están expuestos a un ligero incremento de riesgo de desarrollar diabetes mellitus⁴⁷, si bien los beneficios del tratamiento con la rosuvastatina superan claramente los riesgos.

La pitavastatina tiene una influencia positiva en el metabolismo de la glucosa, en comparación con la atorvastatina. El efecto reductor de la concentración de cLDL de los dos medicamentos fue comparable, pero se observó que la pitavastatina no inducía alteraciones sobre el metabolismo de la glucosa, mientras que la atorvastatina indujo un incremento de HbA1c⁴⁸. Datos de diversos ensayos clínicos realizados con pitavastatina indican que en general no afecta los parámetros glucídicos, e incluso sugieren que puede disminuir los niveles de HbA1c^{49,50}. En el subanálisis sobre un subgrupo de población diabética del estudio LIVES se observó un descenso moderado pero significativo del porcentaje de HbA1c en los pacientes diabéticos tratados con pitavastatina⁵¹.

Efectos en pacientes con insuficiencia renal

Aunque el papel renoprotector de las estatinas no está bien definido, los enfermos renales crónicos en pre-diálisis deberían recibir tratamiento con estatinas con objetivos de prevención secundaria, ya que han demostrado reducir la morbilidad. El estudio SHARP ha demostrado que los pacientes con enfermedad renal crónica se benefician del tratamiento hipocolesterolemizante reduciendo su morbilidad cardiovascular. El efecto en pacientes en diálisis es menos evidente, aunque se benefician de esta terapia si presentan enfermedad aterosclerótica.

Cuando la enfermedad renal se asocia a factores de riesgo mayores, el riesgo cardiovascular se multiplica y el tratamiento con estatinas es más efectivo. La asociación de enfermedad renal y diabetes multiplica por veinte la patología cardiovascular.

Los resultados de los estudios PLANET I y II sugieren la ausencia de protección renal de la rosuvastatina en el paciente diabético y no diabético⁵², y ponen de manifiesto que el posible efecto protector de las estatinas sobre la función renal no se debe a un efecto de clase, como se creía, y se detectan diferencias clínicamente significativas entre las distintas estatinas.

En un subanálisis de los pacientes con insuficiencia renal (FG < 60 ml/min/1,73 m²) procedentes del estudio LIVES se pudo observar que el uso de pitavastatina se asociaba a un incremento de 5,4 ml/min/1,73 m² del filtrado glomerular a las 104 semanas de tratamiento⁵¹.

En un estudio reciente se examinó si la coadministración de ezetimiba con pitavastatina podría aumentar las propiedades de pitavastatina como renoprotector en pacientes con enfermedad renal crónica no diabéticos con dislipemia. El tratamiento con ezetimiba más pitavastatina produjo una reducción significativa de la proteinuria incremental asociada a la terapia con pitavastatina sola⁵³. Estos datos están en consonancia con los resultados del estudio SHARP, donde la combinación de simvastatina y ezetimiba también reduce la proteinuria en los pacientes con insuficiencia renal⁵⁴.

Por lo tanto, podemos considerar la atorvastatina y la pitavastatina, junto con la fluvastatina, como las estatinas con mejor perfil de protección renal. Cuando la tasa de filtrado glomerular es inferior a 15 ml/min/1,73 m² es preciso ajustar las dosis de la atorvastatina a 10-40 mg/día, la pitavastatina a 1-2 mg/día o la fluvastatina a 40 mg/día. Si no se alcanza el objetivo cLDL, está indicado añadir ezetimiba.

Efectos en pacientes con cardiopatía isquémica y reducción/estabilización de la placa aterosclerótica

Diversos estudios han puesto de manifiesto que el tratamiento con estatinas a dosis superiores a las consideradas convencionales y el descenso intensivo del colesterol proporcionan un beneficio significativo sobre el tratamiento estándar en la prevención cardiovascular.

La aterosclerosis suele estar en estadios avanzados cuando surge la clínica. Los parámetros vasculares del tipo evaluación de la regresión o no progresión del volumen de la placa de ateroma se utilizan para analizar el impacto del tratamiento hipolipemizante. Según las evidencias, la estabilización de la placa de ateroma precede a la reducción de los episodios cardiovasculares. El descenso del colesterol se asocia también a una mayor reducción del volumen de la placa. Es decir, este descenso lipídico se correlaciona no solo con los principales marcadores, sino también con marcadores subrogados, como puede ser el volumen de la placa.

En este sentido, el estudio ACS-JAPAN, tras comparar el efecto de la pitavastatina con el de la atorvastatina en la reducción del volumen de la placa de ateroma determinado por IVUS, mostró que la pitavastatina 4 mg induce regresión de la placa de ateroma en pacientes con síndrome coronario agudo, de forma similar a la atorvastatina 20 mg (-16,9 vs. -18,1, pitavastatina vs. atorvastatina, ambas con un $p < 0,001$ respecto al valor basal)⁵⁵. Otros estudios, como el TOGETHER, mediante endoscopia vascular, u otros que utilizaron técnicas de IVUS e histología virtual, han demostrado

una significativa reducción de las características propias de las placas inestables⁵⁶.

La pitavastatina reduce el volumen de la placa de ateroma tan eficientemente como otras estatinas potentes (atorvastatina). A la espera de resultados de morbilidad, el efecto sobre la placa sugiere que el papel de la pitavastatina sobre la enfermedad ateromatosa es homologable al del resto de las estatinas.

Efectos pleiotrópicos

La pitavastatina, además de su capacidad para mejorar de forma muy favorable el perfil lipídico, presenta una serie de efectos pleiotrópicos que le confieren un mayor valor. Al igual que las estatinas más potentes, tiene importantes efectos antioxidantes, antiinflamatorios, inmunomoduladores y antitrombóticos, mejora la función endotelial y disminuye la proliferación celular. Los efectos pleiotrópicos de las estatinas son aditivos a los del descenso del colesterol. De hecho, está claro que el descenso del cLDL es clave en los efectos beneficiosos de las estatinas, pero los efectos pleiotrópicos de algunas de ellas tienen un efecto mayor y actúan sobre la placa, la función endotelial, la inflamación y la trombosis. Estos efectos adicionales, muchas veces sinérgicos con los hipolipemiantes, son capaces de converger para la disminución del riesgo cardiovascular.

Además de los efectos pleiotrópicos descritos, la pitavastatina presenta efectos pleiotrópicos propios⁵⁷, entre los que cabe destacar la disminución de los niveles de resistina —adiponectina que interviene en la resistencia a la insulina y el desarrollo de la aterosclerosis^{58,59}, la mejora en el filtrado glomerular (GFR)⁵¹, la disminución de los niveles de albuminuria en pacientes con hiperlipidemia⁶⁰, la mejora en la función diastólica⁶⁰ y la disminución de los valores de HbA1c en los pacientes diabéticos⁵⁹, como se ha señalado anteriormente.

Seguridad y tolerabilidad

Los estudios de vigilancia post-comercialización en Japón muestran que el número de reacciones adversas notificadas durante los tres primeros meses de tratamiento con la pitavastatina (6,1%, n = 19.921)⁴⁴ fue menor a lo reportado por los estudios que utilizaron otras estatinas, como la rosuvastatina (11,1%, n = 8.795)⁶¹ o la atorvastatina (12%, n = 4.805)⁶².

Tabla 4 Seguridad y tolerabilidad de la pitavastatina

Reacciones adversas	Número de eventos	Incidencia (%)
Gastrointestinal	245	1,23
Mialgia	215	1,08
Miopatía	6	0,03
Rabdomiólisis	2	0,01
Incremento CK	545	2,74
GOT	356	1,79
GPT	298	1,50
GGT	200	1

Elaborado a partir de Kurihara et al.⁴⁴.

Más recientemente, datos del estudio LIVES a 104 semanas de seguimiento con pitavastatina confirman un bajo índice de reacciones adversas medicamentosas computadas en el estudio post-autorización (10,4%), inferior al de otras estatinas y detalladas en la tabla adjunta (tabla 4), de las cuales el 2,4% fueron incrementos de la creatinfosfocinasa, el 1,79% fueron elevaciones de la ALT, el 1,8% fueron mialgias y el 1% fueron elevaciones de la AST y la gamma-GT. El perfil global de seguridad de la pitavastatina está en línea con el resto del grupo terapéutico⁴⁴.

Conclusiones

Una acción global en el perfil lipídico mediante la reducción del cLDL y de los triglicéridos, junto con un incremento de cHDL, promueve claros beneficios que conllevan la disminución de los episodios cardiovasculares. Las estatinas han mostrado, en estudios aleatorizados con 5 años de seguimiento, incuestionables beneficios en la reducción del riesgo cardiovascular, aunque es preciso insistir en la necesidad de alcanzar los objetivos marcados según el riesgo del paciente, para lo que es preciso incrementar la eficacia de la estatina —bien aumentando la dosis o cambiando a estatinas más eficaces—, insistir en la correcta cumplimentación del tratamiento por parte del paciente y fomentar la combinación de fármacos hipolipemiantes cuando sea preciso.

La elección y la adecuación de la estatina a las necesidades y características del paciente conducirán, sin duda alguna, a una mejor cumplimentación del tratamiento por su parte, además de beneficiarse de los efectos pleiotrópicos propios de las estatinas y de los específicos de algunas de ellas.

Basándose en lo expuesto, lo ideal es utilizar, siempre que sea posible, una estatina segura que no interaccione con otros fármacos, potente para reducir los valores de cLDL, que actúe sobre el riesgo residual, que aumente el cHDL y disminuya la trigliceridemia, y que además tenga una actividad cardioprotectora por sus efectos pleiotrópicos, independiente de su acción sobre el perfil lipídico, para proporcionar un valor añadido a su efecto estrictamente hipolipemiante.

La pitavastatina reúne todas estas características y constituye una alternativa segura y eficaz en relación con las actuales alternativas terapéuticas, ya que presenta menores interacciones farmacológicas, y es de especial interés en pacientes de poblaciones especiales, como ancianos, polimedicados, pacientes de alto riesgo, diabéticos, hipertensos, pacientes renales, pacientes en tratamiento con inhibidores de la proteasa o anticoagulantes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Instituto Nacional de estadística. Defunciones según la causa de muerte 2006. Madrid: INE; 2008. <http://www.ine.es/prensa/prensa.htm>
2. Villar Álvarez F, Banegas Banegas JR, Donado Campos J, Rodríguez Artalejo F. Las enfermedades cardiovasculares y sus

- factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA 2007. Sociedad Española de Arteriosclerosis.
3. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al., INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.
 4. González Martínez A, Cornide I, Ferrer L, Pandero FJ. Revisión de dislipemias. *Panorma Actual Med*. 2004;28:913-1024.
 5. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer Jr HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al., National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.
 6. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.
 7. Kizer JR, Madias C, Wilner B, Vaughan CJ, Mushlin AI, Trushin P, et al. Relation of different measures of low-density lipoprotein cholesterol to risk of coronary artery disease and death in a meta-regression analysis of large-scale trials of statin therapy. *Am J Cardiol*. 2010;105:1289-96.
 8. Lobos JM, Royo MA, Brotons C, Alvarez-sala L, Armario P, Maiques A, et al. Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica. Adaptación Española del CEIPC 2008. *Rev Esp Salud Pública*. 2008;82:581-616.
 9. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14 Suppl 2:S1-113.
 10. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:606-12.
 11. Banegas JR, González E, Gutiérrez JA. Epidemiología de las dislipemias: magnitud y abordaje. *Clin Invest Arterioscl Hot topics*. 2009;2:6-15.
 12. Civeira F, Banegas JR, Vegazo O, Serrano P, Luengo E, Mantilla T, et al. Estudio Hispalipid. *Clin Invest Arterioscl*. 2003;15 Suppl 1:53-4.
 13. García Ruiz FJ, Marín-Ibáñez A, Pérez-Jiménez F, Pinto X, Nocea G, Ahumada C, et al. Current lipid management and low cholesterol goal attainment in common daily practice in Spain: The REALITY Study. *Pharmacoeconomics*. 2004;22 Suppl 3:1-14.
 14. Rodríguez-Coca G, Llisterri JL, Barrios V, Alonso-Moreno FJ, Banegas JR, Lou S, et al. Grado de control de la dislipemias en los pacientes españoles atendidos en atención primaria. Estudio LIPICAP. *Clin Invest Arterioscl*. 2006;18:226-38.
 15. Tranche S, López I, Mostaza Prieto JM, Soler B, Mantilla MT, Taboada M, et al. Control de los factores de riesgo en prevención secundaria. Estudio PRESENA. *Med Clin (Barc)*. 2006;38:250-9.
 16. Álvarez-Sala LA, Suarez C, Mantilla T, Franch J, Ruilope M, Banegas JR, et al. Estudio PREVENCAT: control del riesgo cardiovascular en atención primaria. *Med Clin (Barc)*. 2006;124:406-10.
 17. González-Juanatey JR, Millán J, Guijarro C, Alegría E, Lozano Vidal JV, Inaraja V, et al. Anomalías en el perfil de lípidos en pacientes tratados con estatinas. Estudio Internacional de Dislipemia (DYSIS-ESPAÑA). *Rev Esp Cardiol*. 2009;62 Suppl 3:1-226.
 18. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U, et al. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: Cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17:530-40.
 19. Waters DD, Brotons C, Chiang CW, Ferrieres J, Foody J, Jukema JW, et al. Lipid treatment assessment project 2: A multinational survey to evaluate the proportion of patients achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Circulation*. 2009;120:28-34.
 20. 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.
 21. Martínez-González J, Badimon L. Influence of statin use on endothelial function: From bench to clinics. *Curr Pharm Design*. 2007;13:1771-86.
 22. Ahmad H, Cheng-Lai A. A new HMG-CoA reductase inhibitor for the treatment of hipercolesterolemia. *Cardiology in Review*. 2010;18:264-7.
 23. Gotto Jr AM, Moon J. Pitavastatin for the treatment of primary hyperlipidemia and mixed dyslipidemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8:1079-90. Review. PubMed PMID: 20670185.
 24. Hayashi T, Yokote K, Saito Y, Iguchi A. Pitavastatin: efficacy and safety in intensive lipid lowering. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8:2315-27. Review. PubMed PMID: 17927486.
 25. Maejima T, Yamazaki H, Aoki T, Tamaki T, Sato F, Kitahara M, et al. Effect of pitavastatin on apolipoprotein A-I production in HepG2 cell. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;324:835-9.
 26. Morikawa S, Umetani M, Nakagawa S, Yamazaki H, Suganami H, Inoue K, et al. Relative induction of mRNA for HMG-CoA and LDL receptor by five different HMG-CoA reductase inhibitors in cultured human cells. *J Atheroscler Thromb*. 2000;7:138-44.
 27. Fujino H, Yamada I, Shimada S, Yoneda M, Kojima J. Metabolic fate of pitavastatin, a new inhibitor of HMG-CoA reductase: human UDP-glucuronosyltransferase enzymes involved in lactonization. *Xenobiotica*. 2003;33:27-41.
 28. Mukhtar RY, Reid J, Reckless JP. Pitavastatin. *Int J Clin Pract*. 2005;59:239-52.
 29. Transon C, Leeman T, Dayer P. In vitro comparative inhibition profiles of major human drug metabolising P450 isoenzymes (CYP2C9, CYP2D6 and CYP3A4) by HMG-CoA reductase inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol*. 1996;50:209-15.
 30. Saito, et al. Critical appraisal of the role of pitavastatin in treating dyslipidemias and achieving lipid goals. *Vascular Health and Risk Management*. 2009;5:921-36.
 31. Kajinami K, Takekoshi N, Saito Y. Pitavastatin: efficacy and safety profiles of a novel synthetic HMG-CoA reductase inhibitor. *Cardiovasc Drug Rev*. 2003;21:199-215.
 32. Nakaya N, Tateno M, Nakamura T, Kojima K. Pharmacokinetics of reported dose NK-104 (pitavastatin) in healthy elderly and non-elderly volunteers [in Japanese]. *J Clin Therap Med*. 2001;17:957-70.
 33. Hirano M, Maeda K, Shitara Y, Sugiyama Y. Contribution of OATP2 (OATP1B1) and OATP8 (OATP1B3) to the Hepatic Uptake of Pitavastatin in Humans. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004;311:139-46.
 34. Fujino H, Saito T, Tsunenari Y, Kojima J. Interaction between several medicines and statins. *Arzneimittelforschung*. 2003;53:145-53.
 35. Yasushi S. A randomized, double-blind trial comparing the efficacy and safety of pitavastatin versus pravastatin in patients with primary hipercolesterolemia. *Atherosclerosis*. 2002;162:373-9.
 36. Mahley RW, Bersot TP. En: En: Bruton S, F.L.L., editors. Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw Hill; 2005. p. 933-66.
 37. Wensel TM, Waldrop BA, Wensel B. Pitavastatin: A New HMG-CoA Reductase inhibitor. *Ann Pharmacother*. 2010;44:507-14.
 38. Kajinami K, Koizumi J, Ueda K, Miyamoto S, Takegoshi T, Mabuchi H, Hokuriku NK-104 Study Group. Effects of NK-104, a new hydroxymethylglutaryl-coenzyme reductase inhibitor, on

- low-density lipoprotein cholesterol in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2000;85:178-83.
39. Sharma RK, Singh VN, Reddy HK. Thinking beyond low-density lipoprotein cholesterol: strategies to further reduce cardiovascular risk. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5:793-9.
40. Osea L, Budinskib D, Hounslowb N, Arnesonc V. Long-term treatment with pitavastatin is effective and well tolerated by patients with primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia. *Atherosclerosis.* 2010;210:202-8.
41. 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.
42. Fukutomi T, Takeda Y, Suzuki S, Ito T, Joh T, Itoh M. High density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I are persistently elevated during long-term treatment with pitavastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Int J Cardiol.* 2010;141:320-2.
43. 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.
44. 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.
45. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de información Online de medicamentos de la AEMPS. Ficha técnica de Alipza, 2011. [consultado 15/9/2011]. Disponible en: <http://sinaem4.agedmed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm&version=new>
46. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incidence diabetes: A collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet.* 2010;375:735-42.
47. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto Jr AM, Kastelein JJ, 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.
48. Yokote K, Saito Y. Influence of statins on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus: Sub-analysis of the collaborative study hypercholesterolemia drug intervention and their benefits for atherosclerosis prevention (CHIVA study). *J Atheroscler Thromb.* 2009;16:297-8.
49. Hayashi T, Yokote K, Saito Y, Iguchi A. Pitavastatin: efficacy and safety in intensive lipid lowering. *Expert Opin Pharmacother.* 2007;8:2315-27.
50. Hayashi T, Iguchi A. Pitavastatin promising in diabetes patients. Pitavastatin may increase HDL cholesterol and stabilize blood glucose. *Rev Endocrinology.* 2008;3:22-4.
51. 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.
52. De Zeeuw D. Estudios Planet I y Planet II. 2010 European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association Congress. 2010.
53. Nakamura T. 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.
54. Baigent C, Landry M. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int.* 2003;84 Suppl:S207-10. Congreso de la Sociedad Americana de Nefrología, 20 Nov 2010, Denver, EE.UU.
55. Toi T, Yaguchi I, Yoneda S, Kageyama M, Kiluchi A, Tokura M, et al. Early effect of lipid-lowering therapy with pitavastatin on regression of coronary atherosclerotic plaque. Comparison with atorvastatin. *Circ J.* 2009;73:1466-72.
56. Kodama K, Komatsu S, Ueda Y, Takayama T, Yajima J, Nanto S, et al. Stabilization and regression of coronary plaques treated with pitavastatin proven by angiography and intravascular ultrasound: The TOGETHAR trial. *Circ J.* 2010;74:1922-8.
57. Saito Y. Critical appraisal of role of pitavastatin in treating dyslipidemias and achieving lipids goals. *Vascular health and risk management.* 2009;5:921-36.
58. 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.
59. Ohbayashi H. Pitavastatin improves serum resistin levels in patients with hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb.* 2008;15:87-93.
60. Yagi S, Akaike M, Aihara K-I, Iwase T, Ishikawa K, Yoshida S, et al. Effect of low-dose (1 mg/day) pitavastatin on left ventricular diastolic function and albuminuria in patients with hyperlipidemia. *Am J Cardiol.* 2011;107:1644-9.
61. Yoshida S. Crestor-jou shiyouseisekichousa ni okeru anzensei to yuukousei (The safety and efficacy of rosuvastatin (Crestor) on Japanese patients with hypercholesterolemia in post-marketing surveillance). *Prog Med.* 2007;27:1189.
62. Komano N, Masaki M, Kawai H, Kubota Y, Kajiura T. The safety and efficacy in post-marketing surveys of atorvastatin. *Prog Med.* 2005;25:131-42.